

Darstellung und Eigenschaften von Thiolcarbamidsäureestern

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch - Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gerhard Gauglitz

aus Berlin

1968

Berlin 1967

Darstellung und Eigenschaften von Thiolcarbamidsäureestern

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gerhard Gauglitz

aus Berlin

Berlin 1967



Als Dissertation angenommen: 6.12.67

Tag der mündlichen Prüfung.: 30. JAN. 1968

Berichterstatter...: Prof. Dr. F. Eiden

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Schenck

Tag der Promotion: 17. Mrz. 1968

Die vorliegende Arbeit entstand in dem von

Herrn Prof. Dr. F. Eiden

geleiteten Pharmazeutischen Institut der Freien Universität
Berlin auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof.Dr.
F. Eiden.

Für seine stets wohlwollende Hilfe und großzügige Unter-
stützung möchte ich an dieser Stelle herzlich danken.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533915_0052

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	1
2. Einleitung	2
3. Die Geschichte der	3
4. Die Geschichte der	4
5. Die Geschichte der	5
6. Die Geschichte der	6
7. Die Geschichte der	7
8. Die Geschichte der	8
9. Die Geschichte der	9
10. Die Geschichte der	10
11. Die Geschichte der	11
12. Die Geschichte der	12
13. Die Geschichte der	13
14. Die Geschichte der	14
15. Die Geschichte der	15
16. Die Geschichte der	16
17. Die Geschichte der	17
18. Die Geschichte der	18
19. Die Geschichte der	19
20. Die Geschichte der	20
21. Die Geschichte der	21
22. Die Geschichte der	22
23. Die Geschichte der	23
24. Die Geschichte der	24
25. Die Geschichte der	25
26. Die Geschichte der	26
27. Die Geschichte der	27
28. Die Geschichte der	28
29. Die Geschichte der	29
30. Die Geschichte der	30
31. Die Geschichte der	31
32. Die Geschichte der	32
33. Die Geschichte der	33
34. Die Geschichte der	34
35. Die Geschichte der	35
36. Die Geschichte der	36
37. Die Geschichte der	37
38. Die Geschichte der	38
39. Die Geschichte der	39
40. Die Geschichte der	40
41. Die Geschichte der	41
42. Die Geschichte der	42
43. Die Geschichte der	43
44. Die Geschichte der	44
45. Die Geschichte der	45
46. Die Geschichte der	46
47. Die Geschichte der	47
48. Die Geschichte der	48
49. Die Geschichte der	49
50. Die Geschichte der	50
51. Die Geschichte der	51
52. Die Geschichte der	52
53. Die Geschichte der	53
54. Die Geschichte der	54
55. Die Geschichte der	55
56. Die Geschichte der	56
57. Die Geschichte der	57
58. Die Geschichte der	58
59. Die Geschichte der	59
60. Die Geschichte der	60
61. Die Geschichte der	61
62. Die Geschichte der	62
63. Die Geschichte der	63
64. Die Geschichte der	64
65. Die Geschichte der	65
66. Die Geschichte der	66
67. Die Geschichte der	67
68. Die Geschichte der	68
69. Die Geschichte der	69
70. Die Geschichte der	70
71. Die Geschichte der	71
72. Die Geschichte der	72
73. Die Geschichte der	73
74. Die Geschichte der	74
75. Die Geschichte der	75
76. Die Geschichte der	76
77. Die Geschichte der	77
78. Die Geschichte der	78
79. Die Geschichte der	79
80. Die Geschichte der	80
81. Die Geschichte der	81
82. Die Geschichte der	82
83. Die Geschichte der	83
84. Die Geschichte der	84
85. Die Geschichte der	85
86. Die Geschichte der	86
87. Die Geschichte der	87
88. Die Geschichte der	88
89. Die Geschichte der	89
90. Die Geschichte der	90
91. Die Geschichte der	91
92. Die Geschichte der	92
93. Die Geschichte der	93
94. Die Geschichte der	94
95. Die Geschichte der	95
96. Die Geschichte der	96
97. Die Geschichte der	97
98. Die Geschichte der	98
99. Die Geschichte der	99
100. Die Geschichte der	100

2. Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis der einzelnen Teile	75
Einleitung	76

I. Theoretischer Teil

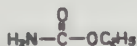
1. Pharmazeutische Verwendung von Urethanen	1
2. Pharmazeutische Verwendung von Thiourethanen	3
3. Problemstellung	8
4. Darstellung der Rhodanide von β -Dicarbonylverbindungen	11
5. Spektroskopische Untersuchungen der Rhodanide von β -Dicarbonylverbindungen	22
6. Chemisches Verhalten von 1,3-Dimethyl-5-alkyl-5-thiocyanbarbitursäuren	40
7. Thiocyan säureester als Oxydationsmittel bei Reaktionen mit Kaliumjodid bzw. Natriumthiosulfat	44
8. Darstellung von α -Thiolcarbaminsäureestern einiger β -Dicarbonylverbindungen	48
9. Spektroskopische Untersuchungen der dargestellten Thiolurethane	51
10. Chemisches Verhalten von Barbiturylthiolurethanen	55
11. Umsetzungen primärer Thiolurethane mit Aldehyden	58
12. Umsetzungen von Dithiourethanen mit Diphenylacetaldehyd	62
13. Synthese von 4-Phenylisocarbostyryl	63
14. Spektroskopische Untersuchungen der dargestellten Enamide	64
15. Pharmakologische Untersuchungen	75
16. Zusammenfassung des theoretischen Teils	78

II. Praktischer Teil

Inhaltsverzeichnis des praktischen Teiles	79
Praktischer Teil	82

1. Pharmazeutische Verwendung von Urethanen

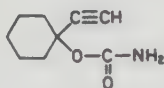
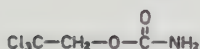
Der unter dem Trivialnamen Urethan ¹⁾ bekannte Carbamid-säureäthylester



sowie zahlreiche andere Abkömmlinge dieser Stoffklasse zeigen physiologische Wirkungen unterschiedlicher Art ²⁾.

Z.B. wird Äthylurethan sowohl als Hypnotikum als auch als Cytostatikum verwendet ³⁾.

Sedativ oder hypnotisch wirken Voluntal^R und Valamin^R.

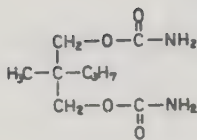


Voluntal^R

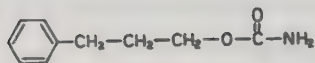
Valamin^R

Miltan^R und Gamaquil^R haben als Tranquilizer Eingang in den Arzneischatz gefunden.

-
- 1) J. Dumas prägte 1834 diesen Namen als Zusammenfassung aus Urea(Harnstoff) und Äther. Liebigs Ann. Chem. 10, 287 (1834)
 - 2) Es wurden in M.Negwer: Organisch-Chemische Arzneimittel und ihre Synonyma, Akademie Verlag Berlin, 1966, über 60 Carbamidsäureester erfaßt
 - 3) F. Hauschild, Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, VEB Georg Thieme, Leipzig, 1960

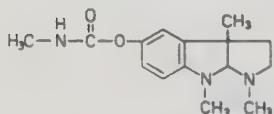


Miltun^R

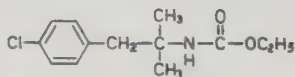


Gamaquil^R

Als Parasympathicomimetica sind das in der Natur vorkommende Physostigmin sowie der synthetisch dargestellte Carbamidsäureester Doryl^R bekannt; Avicol SL^R wird als Appetitzügler benutzt.

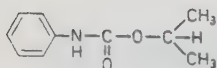


Physostigmin

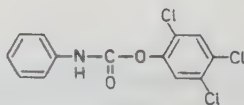


Avicol SL^R

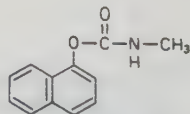
Bei verschiedenen Carbamaten wurden auch biozide Eigenschaften erkannt. Äthylurethan wirkt bakteriostatisch N-Phenylcarbamidsäureisopropylester(INPC) herbicid, Myxotren^R wird als Antimykotikum und Fungistatikum verwendet ⁴⁾. Auch insektizid wirkende Urethane sind bekannt ⁵⁾, z.B. das N-Methyl-1-naphthyl-carbammat(Sevin^R).



INPC



Myxotren^R



Sevin^R

4) L. Hepding, H. Henning, U. Jahn, Arzneimittelforsch. 8, 525 (1958)

5) M. Spindler, Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz, 62, 97 (1955)

Außerdem werden Urethane auch in polymerer Form in der Kunststoffindustrie verwendet.

2. Pharmazeutische Verwendung von Thiourethanen

In der Volksheilkunde sind Senf, Kresse, Meerrettich, Zwiebel und Knoblauch als gesundheitsfördernd bekannt. Sie fanden früher u.a. Verwendung bei Wundinfektionen und innerlich bei Infektionen der Harnwege und der Atmungsorgane.

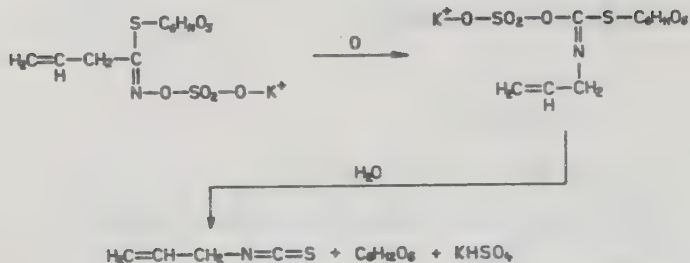
Vor allem durch die Untersuchungen von Gadamer ⁶⁾, Schultz ⁷⁾, sowie Ettlinger und Lundeen ⁸⁾ weiß man heute, daß die wirksamen Bestandteile der Drogen Senfölglykoside sind, die sich umlagern können (Lossen Umlagerung) und nach der

6) J. Gadamer, Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 2335 (1899)

7) O.E. Schultz u.a., Arzneimittel-Forsch. 2, 568 (1952)

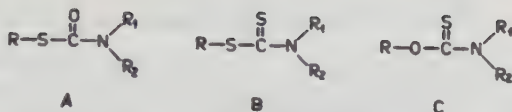
8) M.G. Ettlinger und A.I. Lundeen, J. Am. chem. Soc. 78, 79, 1764 (1957)

Hydrolyse Isothiocyansäureester bilden.



Außer den genannten Senföldrogen werden auch pharmazeutische Zubereitungen, welche die isolierten Senfölglykoside enthalten, verwendet. So enthält Rasapen^R die Glykoside des Meerrettichs. Es soll bakteriostatisch bei akuten und chronischen unspezifischen Infektionen der ableitenden Harnwege wirken.

Die Senföle selbst sind wegen ihrer ätzenden Wirkung nur begrenzt anwendbar. Deshalb begann man nach untoxischen, den Senfölen chemisch verwandten Stoffen zu suchen, die gegebenenfalls in Senföle zerfallen können. So fand man in den dithiocarbamidsauren Salzen bakteriostatisch und fungizid wirkende Substanzen. Einige finden im Pflanzenschutz als Fungizide Verwendung. Außerdem wurde eine große Anzahl von Thiourethanen untersucht. Dies sind Verbindungen, bei denen ein oder beide Sauerstoffatome des Urethans durch Schwefel ersetzt sind. Es entstehen drei Stoffklassen,



die Thiourethane(A), die Dithiourethane(B) und die Thionurethane(C). Sie werden auch als Thiocarbamidsäure-S-ester, Dithiocarbamidsäureester und Thiocarbamidsäure-O-ester bezeichnet. Eine Substitution der Aminogruppe wird durch den Zusatz primär, sekundär oder tertiär zu dem entsprechenden Thiourethan angezeigt.

Stoffe dieser Art sind von zahlreichen Autoren dargestellt und auf ihre biologische Wirkung hin untersucht worden. Es ist gefunden worden, daß eine senföhlähnliche Wirkung besonders dann zu erwarten ist, wenn es sich um Thion- oder Dithiourethane ⁹⁾ handelt, welche am Stickstoff noch ein Proton tragen. Diese können nämlich in Isothiocyansäureester zerfallen ¹⁰⁾.



Thiourethane, welche am Stickstoff einen aromatischen oder einen Aralkylrest tragen, erwiesen sich als besonders wirksam.

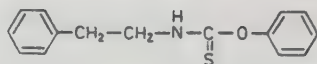
Z.B. zeigten die von Rieche und Mitarbeitern untersuchten Thionurethane gute bakterizide und fungizide Eigenschaften ¹¹⁾.

9) Zusammenfassung von Synthesemöglichkeiten dieser Stoffe bei W. Walter, K.D. Bode, Angew. Chem. 79, 285 (1967)

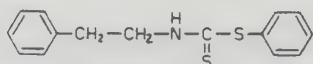
10) N. Kreutzkamp, Dtsch. Apotheker-Ztg. 102, 1286 (1962)

11) A. Rieche, G. Hilgetag, A. Martini, R. Philippson, Arch. Pharmaz. 294, 201 (1961)

Die folgende Substanz sei als Beispiel angeführt:

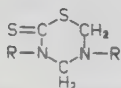


Die gleichen Autoren untersuchten auch Dithiourethane ¹²⁾, welche ähnliche mikrobiologische Wirkungen aufwiesen,



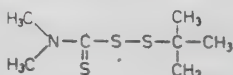
teilweise wurden diese Eigenschaften durch Einführen eines zweiten Schwefelatoms verstärkt.

Neben den kettenförmigen Thionurethanen wurden auch cyclische Carbamidsäureester untersucht. Die bereits 1848 synthetisierten ¹³⁾, aber erst 1944 in ihrer Struktur ¹⁴⁾ aufgeklärten Carbothialdine wurden 1948 von Davies und Sexton als insektizid erkannt ¹⁵⁾. 1960 haben Rieche und



Mitarbeiter bakterizide und fungizide Wirkungen festgestellt ¹⁶⁾.

Es sind aber auch Verbindungen dieser Art

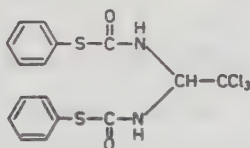
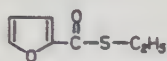


- 12) A. Rieche, G. Hilgetag, D. Martin, I. Kreyzi, Arch. Pharmaz. 296, 310 (1963)
- 13) J. Redtenbacher, J. Liebig, Liebigs Ann. Chem. 65, 43 (1848), sie dachten, aus Acetaldehyd, Ammoniak und Schwefelkohlenstoff ein 1,3,5-Dithiazin, also ein Thialdin, erhalten zu haben.
- 14) A.D. Ainly, W.H. Davies, H. Hudgeon, J.C. Harland, W.A. Sexton, J. chem. Soc. London (1944) 147)
- 15) W.H. Davies, W.A. Sexton, Biochem. J. 43, 461 (1948)
- 16) A. Rieche, G. Hilgetag, A. Martini, O. Nejedly, J. Schlegel, Arch. Pharmaz. 293, 957 (1960)

als Bakterizide und Insektizide geschützt ¹⁷⁾. Kreutzkamp und Oei stellten gute fungizide Eigenschaften bei den von ihnen synthetisierten Dialkylaminomethylester von Dithiocarbamidsäuren fest ¹⁸⁾. Bei diesen Verbindungen ist eine Umbildung zu Senfölen nicht möglich.

Da auch Furanthiocarbonsäureester ¹⁹⁾ bakteriostatisch und fungistatisch und Thiobezoesäureäthylester ²⁰⁾ und ähnliche Verbindungen tuberkulostatisch wirken, ist anzunehmen, daß die Senfölbildung nicht das einzige wirksame Prinzip dieser Stoffklasse ist.

Von den Thiolurethanen wird das Kondensationsprodukt aus Phenylthiolcarbamidsäureester mit Chloralhydrat als Kontakt-



insektizid und Bakterizid beschrieben ²¹⁾. Bemerkenswert ist die Verwendung eines Thiolcarbamidsäureesters (Escorpal^R) als Spasmolytikum in der Geburtshilfe ²²⁾.

17) AP 2792394 C.A. 52 1282e

18) N. Kreutzkamp, O.Y. Oey, Dtsch. Apotheker-Ztg. 109, 1387 (1964)

19) R. Woodside, M. Zief, G. Sumrell, Antibiotics a. Chemotherapy 9, 470 (1959)

20) Chem. Age 79, 165 (1958)

21) W. Wirth, R. Gösswald, Kl. H. Risse, U. Hörlein Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. 151, 515 (1964)

22) T. Wagner-Jauregg, H. Vonderbank, H. Witzel, Chem. Ber. 81, 417 (1948), 82, 246 (1949)

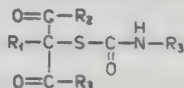
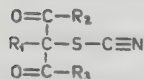
3. Problemstellung

Auf Grund des Vorhergesagten erschienen die folgenden Fragen interessant:

1. Wie verhalten sich Thiocyansäureester bzw.

Thiolcarbamidsäureester von β -Dicarbonylverbindungen chemisch und pharmakologisch?

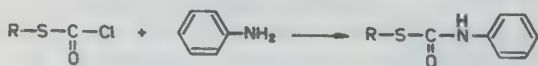
2. Welche Methoden eignen sich am besten zur Darstellung dieser Verbindungen?



Da meines Wissens die Darstellung von Thiolurethanen der oben gezeigten Struktur in der Literatur noch nicht beschrieben ist und da zu den Verbindungen dieses allgemeinen Typs auch Derivate der pharmazeutisch interessanten Barbitursäuren und des Diphenyldioxypyrazolidins zu zählen sind, erschienen mir die Untersuchungen besonders interessant.

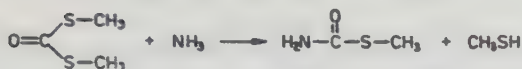
Prinzipiell kommen für die Darstellung der Thiolurethane folgende in der Literatur beschriebene Synthesewege in Frage:

I. aus Monothiokohlensäure-S-esterchloriden ²³⁾



²³⁾ F. Salomon, J. prakt. Chem. (2), 7, 252 (1873)

II. aus Dithiokohlensäure-S,S-diestern ²⁴⁾



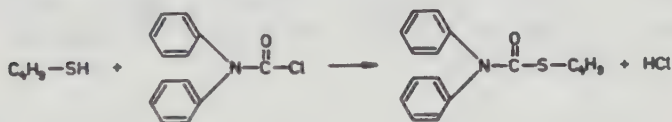
III. aus Thiocyan säureestern ²⁵⁾



IV. aus Rhodanwasserstoffsäure ²⁶⁾



V. aus Mercaptanen ^{27) 28)}

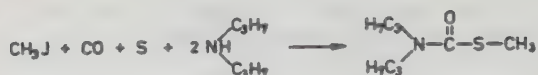


VI. durch Umesterung aus Thionurethanen ²⁹⁾



- 24) H. Wuyts, Bull. Soc. chim. belges 46, 27 (1937)
 25) R. Riemschneider, G. Orlic, ML. Chem., 84, 313 (1953)
 26) M. Battegay, R. Krebs, C.R. hebdom. Séances Acad. Sci. 206, 919 (1938)
 27) R.G. Hiskey, F.I. Carroll, R.F. Smith, R.T. Corbett, J. org. Chemistry 26, 4756 (1961)
 28) Petersen, Liebigs Ann. Chem. 562, 210 (1949)
 29) H.L. Wheeler, B. Barnes, J. Amer. chem. Soc. 22, 146 (1899)

VII. aus Halogeniden 30)



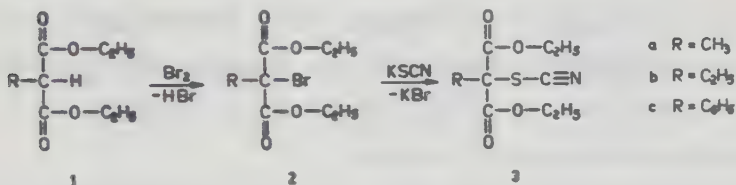
Einige Thiocyansäureester von β -Dicarbonylverbindungen sind bereits beschrieben worden, daher erschien die Addition von Wasser an organische Rhodanide zur Darstellung der primären Thiolurethane (Methode III) besonders aussichtsreich.

30) D.W. Grisley, J.A. Stephens, J. org. Chemistry 26, 3568 (1961)

4. Rhodanide von β -Dicarbonylverbindungen

4.1. Darstellung der Rhodanide substituierter Malonester

Rhodanide des Methyl- und des Phenylmalonsäurediäthylesters (3a, 3c) wurden 1902 von Wheeler und Johnson ³¹⁾ beschrieben. Die amerikanischen Autoren setzten die substituierten Malonsäurediäthylester 1 mit Brom um und ließen auf die so erhaltene Bromide 2 in alkoholischer Lösung Kaliumrhodanid einwirken. Nach Angaben von Wheeler und Johnson gelingt die Darstellung des Rhodanäthylmalonsäurediäthylesters (3b) auf diesem Wege nicht.



Mir ist es jedoch gelungen, durch Abwandlung der beschriebenen Methode (siehe praktischer Teil) auch diesen Thio-
cyansäureester zu erhalten. Es entstand eine viskose Flüssigkeit, welche sich durch Vakuumdestillation reinigen ließ. Elementaranalysen und optische Untersuchungen beweisen das Vorliegen des Rhodanäthylmalonsäurediäthylesters (3b).

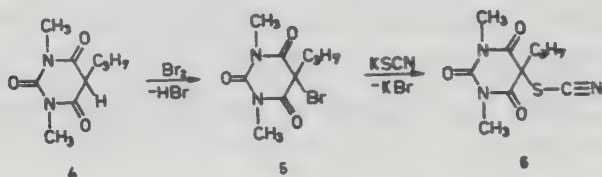
4.2. Darstellung der 5-Rhodanbarbitursäuren

4.2.1. Darstellung der 5-Alkyl- und 5-Aryl-1,3-dimethyl-5-thiocyanbarbitursäuren und der 1,3-Dimethyl-5-isopropyl-5-thiocyanthiobarbitursäure

Ich habe versucht, Thiocycansäurederivate von Barbitursäuren,

³¹⁾ H.L. Wheeler, T.B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 24, 680 (1902)

wie bei den Malonesterderivaten beschrieben, aus Brombarbitursäuren zu synthetisieren. Durch Einwirkung von Brom auf 1,3-Dimethyl-5-isopropylbarbitursäure(4) erhielt ich die farblose umkristallisierbare 1,3-Dimethyl-5-isopropyl-5-brombarbitursäure(5).



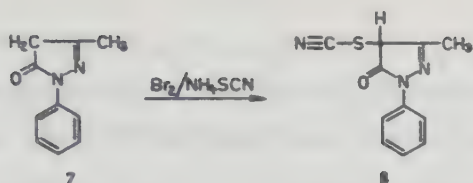
Diese setzte sich mit Kaliumrhodanid zu einer farblosen umkristallisierbaren Verbindung um, deren Elementaranalysen, Molekulargewichtsbestimmung und spektroskopische Untersuchungen zeigen, daß es sich um 1,3-Dimethyl-5-isopropyl-5-thiocyanbarbitursäure(6) handelt.

Das Bromderivat(5) setzte sich nicht mit Thioharnstoff in Wasser zu einem S-Barbiturylisothioharnstoff um, wie es von der 5-Brombarbitursäure beschrieben wurde ³²⁾. Bei dieser Umsetzung konnte ich nur 1,3-Dimethyl-5-isopropylbarbitursäure isolieren.

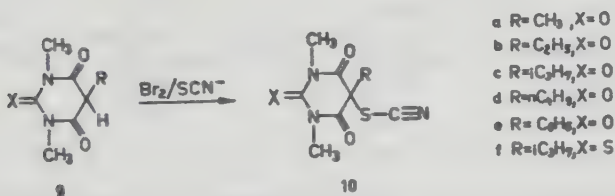
Kinugawa und Ochiai haben bei der Suche nach fungiziden Verbindungen 1-Phenyl-3-methyl-4-thiocyanpyrazolon(8) direkt ohne Isolierung eines Bromderivates aus dem Pyrazolon 7 in Essigsäure durch Zugabe von Ammoniumrhodanid und Brom dargestellt ³³⁾.

32) E. Mulder, Ber. dtsh. chem. Ges. 12, 2309 (1897)

33) J. Kinugawa, M. Ochiai, Chem. pharmac. Bull. Tokyo 12, 23 (1964)



Nach dieser Methode gelang es mir auch, 1,3-Dimethyl-5-alkylbarbitursäuren (9a-d) und 1,3-Dimethyl-5-phenylbarbitursäure (9e) zu rhodanieren. Die Thiocycansäureester 10a bis e ließen sich aus dem Reaktionsgemisch mit Wasser ausfällen und dann durch Umkristallisieren reinigen.



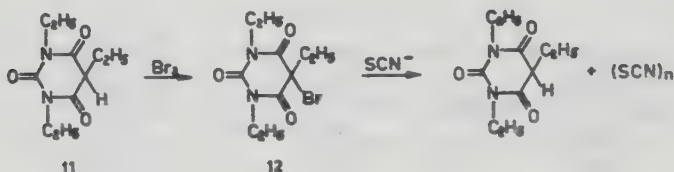
Analysen und Untersuchungen beweisen die Formulierung nach 10.

In analoger Weise gelang es durch Reaktion von Brom mit entsprechenden Barbitursäuren und Natriumrhodanid in Dimethylformamid die gleichen Thiocycansäureester 10a-e darzustellen.

Auch 1,3-Dimethyl-5-isopropylthiobarbitursäure (9f) ließ sich direkt rhodanieren, aber es gelang nicht, den Thiocycansäureester durch Ausfällen mit Wasser aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren. Durch Extraktion mit Methylenchlorid erhielt ich eine ölige Flüssigkeit, die nach längerem Stehen im Eisschrank erstarrte (10f).

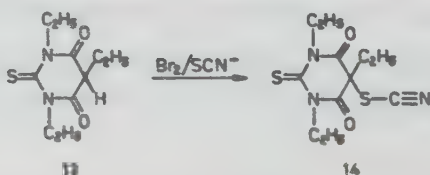
4.2.2. Versuche zur Darstellung von 1,3-Diäthyl-5-alkyl-5-thiocyanbarbitursäuren und Darstellung von 1,3-Diäthyl-5-alkyl-5-thiocyanbarbitursäure

1,3,5-Triäthylbarbitursäure (11), eine Flüssigkeit, ließ sich nicht direkt mit Brom und Ammoniumrhodanid in Eisessig rhodanieren. In wässriger Lösung reagierte die Verbindung nach dem Erwärmen mit Brom zu einer kristallinen Verbindung, deren Analysenergebnisse zeigten, daß 1,3,5-Triäthyl-5-brombarbitursäure (12) vorlag.



Beim Erwärmen von 12 mit Kaliumrhodanid in methanolischer Lösung erhielt ich jedoch nicht 1,3,5-Triäthyl-5-thiocyanbarbitursäure. Aus der Lösung fiel ein Stoff aus, dessen Schmelz- und Lösungsverhalten auf ein Polyrhoda hinwies. Offensichtlich sind hier Rhodanidionen durch Brombarbitursäure zu einem Polyrhoda ³⁴⁾ oxydiert worden.

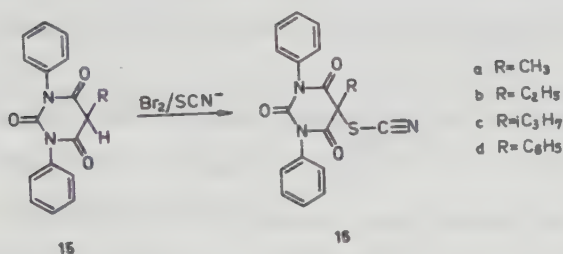
1,3,5-Triäthylthiobarbitursäure (13) läßt sich mit Brom und Ammoniumrhodanid in Eisessig rhodanieren. Es entstand so die hellgelbe kristalline Verbindung der Formel 14



³⁴⁾ H.P. Kaufmann, Arch. Pharmaz. 263, 705 (1925)

4.2.3. Darstellung von 1,3-Diphenyl-5-alkyl-5-thiocyanbarbitursäuren

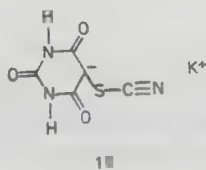
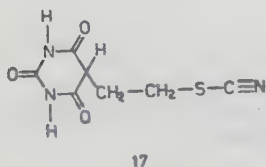
Die 1,3-Diphenyl-5-alkyl-5-thiocyanbarbitursäuren (16a-c) konnten in guten Ausbeuten durch direktes Rhodanieren der entsprechenden Barbitursäurederivate (15a-c) gewonnen werden. Es entstanden farblose Substanzen, die sich durch Umkristallisieren reinigen ließen.



Aus 1,3,5-Triphenylbarbitursäure (15d) erhielt ich nach der gleichen Methode eine Substanz (16d), die zwar das IR-Spektrum eines Thiocycansäureesters lieferte, in ihren Analysenwerten jedoch nicht den berechneten Werten entsprach.

4.2.4. Versuche zur Darstellung von Thiocyanbarbitursäuren mit einem Wasserstoffatom in 1,3 oder 5 Stellung

In der Literatur sind bisher zwei Thiocycanderivate von Barbitursäuren beschrieben worden (17 und 18).



Die Thiocyanbarbitursäure 17 trägt den Rhodanrest an einer Alkylgruppe ³⁵⁾ und unterscheidet sich somit nicht von den seit langem bekannten Alkylestern der Thiocyansäure. Das Kaliumsalz der Rhodanbarbitursäure (18) läßt sich nach Angaben von Trzinski ³⁶⁾ aus Dibrombarbitursäure und Kaliumrhodanid darstellen. Die nach Vorschrift dieses Autors hergestellte Verbindung zeigt im IR-Spektrum (Seite 29) eine charakteristische Rhodanbande. Beim Versuch, durch Ansäuern die freie Thiocyanbarbitursäure zu erhalten, zersetzte sich jedoch die Verbindung.

Ich habe versucht, auf anderen Wegen Rhodanderivate der Barbitursäure und der 1,3-Dimethylbarbitursäure darzustellen. Z.B. habe ich auf Dimethylbarbitursäure in wasserfreiem Dioxan Dirhodan längere Zeit einwirken lassen. Der dabei entstandene Niederschlag ergab nach dem Umkristallisieren eine hellgelbe Substanz (22), deren IR-Spektrum, wie Abb. 1 zeigt, keine Rhodanbande aufweist. Die zwischen 3400 und 3200 cm^{-1} auftretenden Banden lassen sich NH-Gruppen oder OH-Gruppen zuordnen.

³⁵⁾ G.S. Skinner, J. Amer. chem. Soc. 74, 498 (1952)

³⁶⁾ W. Trzinski, Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 1057 (1883).
Bei der Zersetzung sollen Thiodialursäure, Cyanwasserstoff und Rhodanwasserstoff entstehen.

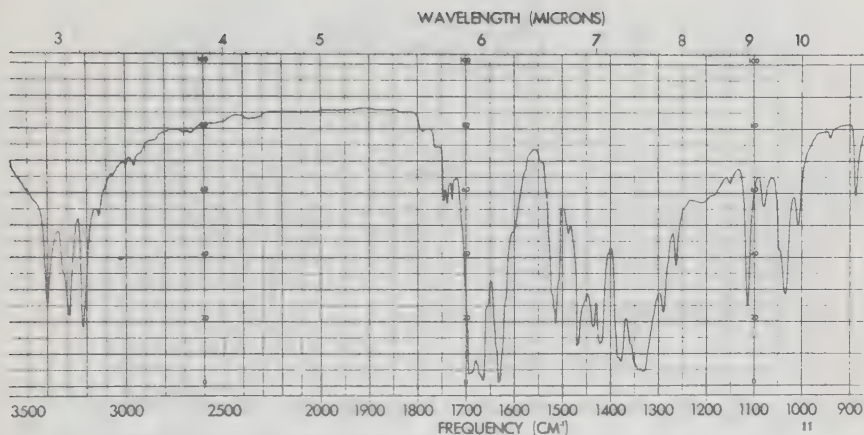
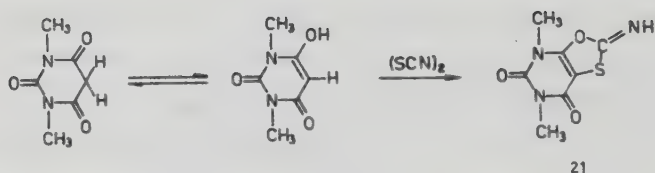
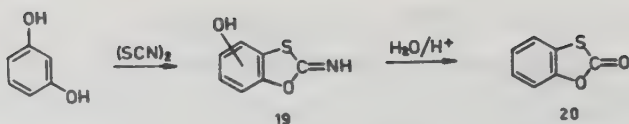


Abb. 1 IR-Spektrum von 22

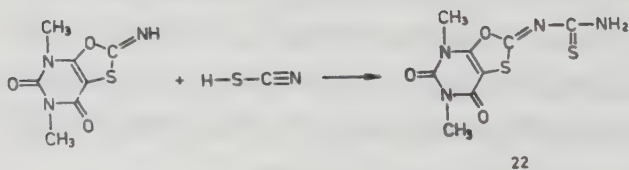
Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung von 22 zeigen, daß ein Mol Dimethylbarbitursäure mit zwei Mol Rhodan reagiert haben mußte. Gegen das Vorhandensein einer 5,5-Dirhodanbarbitursäure spricht das IR-Spektrum, welches keine Rhodanbande anzeigt. Außerdem wäre für diese Formulierung der gefundene Wasserstoffgehalt zu hoch.

Ich nehme an, daß bei der Rhodanierung der Barbitursäure in Analogie zur Rhodanierung des Resorcins ³⁷⁾ ein Iminothioxolon entstanden ist.

37) F.P. 852020 v. 23.3.1939 C. 1940, 1360



Es ist denkbar, daß sich nun dieses Imin 21 an Rhodanwasserstoff addiert und daß dann wie bei der Anlagerung von Aminen an Rhodanwasserstoff ³⁸⁾ ³⁹⁾ ein Thioharnstoffderivat 22 entsteht.



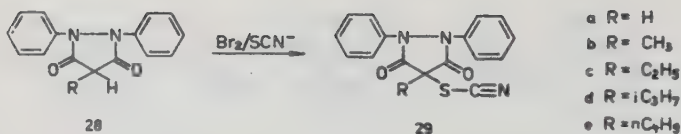
Weitere Untersuchungen sollen diese Vorstellungen beweisen.

4.2.5. Darstellung von 4-Imino-5-thiocyanbarbitursäuren

Die 4-Iminobarbitursäuren (23a und b) wurden jeweils in essigsaurer Lösung mit Ammoniumrhodanid und Brom versetzt. Durch Ausfällen mit Wasser wurden farblose Verbindungen erhalten (24a und b).

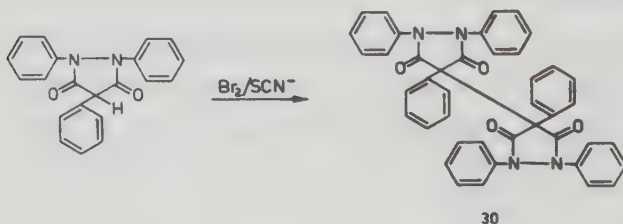
³⁸⁾ H. Schiff, Liebigs Ann. Chem. 148, 338 (1868)

³⁹⁾ G.A. Hunold, Arzneimittel-Forsch. 2, 125 (1952)



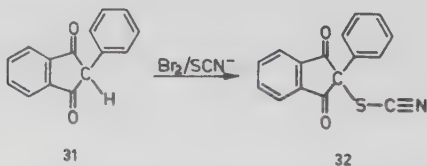
Beim Umkristallisieren des 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-thio-cyanpyrazolidins (29a) entstand unter teilweiser Zersetzung eine viskose braune Flüssigkeit, die bei längerem Stehen erstarrte.

Beim Versuch, 1,2,4-Triphenyldioxopyrazolidin zu rhodanieren, erhielt ich eine schwefelfreie Substanz. Die Molekulargewichtsbestimmung sowie die Stickstoffanalysen machen eine Formulierung des Reaktionsproduktes nach 30 wahrscheinlich.



4.4. Darstellung von 2-Phenyl-2-thiocyanindandion

2-Phenylindandion wurde mit Ammoniumrhodanid und Brom in Eisessig umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser ausgefällt.

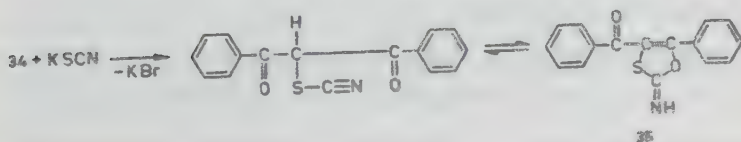
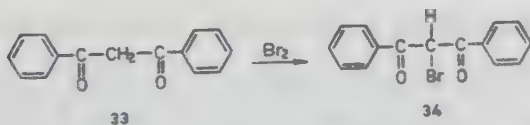


Das IR-Spektrum der farblosen Substanz 32 zeigt eine für Thiocyansäureester typische Absorptionsbande bei 2160 cm^{-1} (Abb. siehe Abschnitt 5.2.).

Durch Reaktion mit Kaliumjodid (unter Bildung von freiem Jod) läßt sich beweisen, daß die Rhodangruppe am Kohlenstoff 2 gebunden ist und nicht am Benzolring sitzt.

4.5. Rhodanierung von Dibenzoylmethan

Nach der Einwirkung von Dirhodan in Eisessig auf Dibenzoylmethan (33) konnte aus der Reaktionslösung eine gelbe Substanz isoliert werden, die nach ihren Eigenschaften (Farbe, Schmelzverhalten, Löslichkeit) ein Polymeres des Rhodans ist. Die direkte Rhodanierung des Dibenzoylmethans ist nach dieser Methode also offensichtlich nicht durchführbar. Daher habe ich aus Dibenzoylmethan (33) Bromdibenzoylmethan (34) hergestellt und dieses zusammen mit Kaliumrhodanid in Methanol erhitzt. Die Lösung wurde mit Wasser verdünnt und dann mit Methylenchlorid extrahiert. Aus dem Methylenchloridextrakt erhielt ich in geringer Ausbeute eine Substanz, deren Analysen und Eigenschaften (Fehlen der Rhodanbande im IR-Spektrum) für eine Formulierung nach 35 sprechen.



5. Spektroskopische Untersuchungen an Thiocyanderivaten von β -Dicarbonylverbindungen

5.1. UV-Spektren

Beim Vergleich der UV-Spektren der eingesetzten trialkylier-
ten Barbitursäuren mit den der daraus gewonnenen 5-Rhoda-
derivaten ist folgendes zu beobachten:

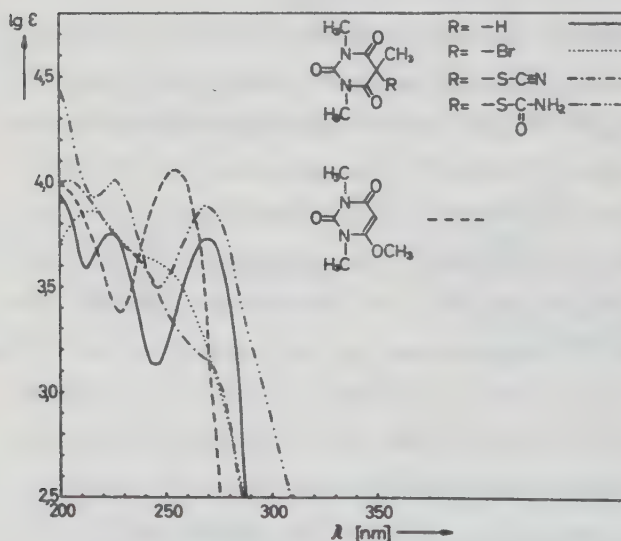


Abb. 2 UV-Spektren von Barbitursäuren (in Methanol)

Sind die Barbitursäuren in 1 und 3 sowie 5 Stellung durch Alkylgruppen substituiert, so zeigen die UV-Spektren (in Methanol) Maxima bei 270 und bei 224 nm. Wird in 5 Stellung ein Rhodanrest eingeführt, dann ist eine hypsochrome Verschiebung der Maxima um etwa 70 nm zu beobachten. Dieses kann durch Vergleich der Spektren der 1,3,5-Trimethylbarbitursäure (9a) sowie 1,3-Dimethyl-5-isopropylbarbitursäu-

re (9c) und den entsprechenden 5-Rhodanderivaten (10a, 10c) gezeigt werden (siehe Abb. 2). Eine ähnliche hypsochrome Verschiebung kann auch bei den 5-Bromderivaten beobachtet werden.

Anders verhalten sich die 1,3-Diphenyl-5-alkylbarbitursäuren (15b). Hier sind die UV-Spektren dieser Verbindungen (15b) sowie der 5-Rhodanderivate (16b) mit jeweils einem Maximum bei etwa 275 nm praktisch identisch.

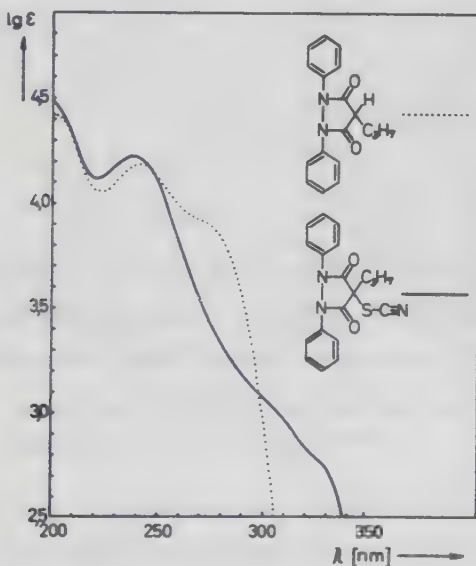


Abb. 3 UV-Spektren von 28d und 29d (in Methanol)

Ähnlich verhalten sich Diphenyldioxypyrazolidin-Derivate. Das Spektrum der 4-Isopropyl-Verbindung (28d) mit einem Hauptmaximum bei 240 nm unterscheidet sich von dem entsprechenden 4-Rhodanderivat (29d) nur durch eine Schulter bei 275 nm (Abb. 3).

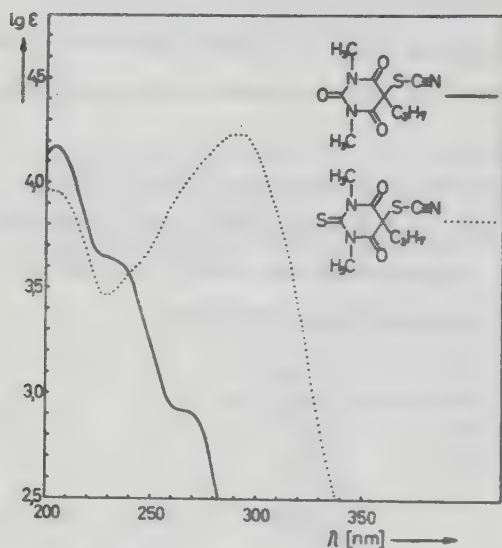


Abb. 4 UV-Spektren von 10c und 10f (in Methanol)

Ersetzt man in den Barbitursäuren den Carbonylsauerstoff in 2-Stellung durch Schwefel (10f), so hat das im UV-Spektrum eine auffallend starke bathochrome Verschiebung des Hauptmaximums bei den Rhodanderivaten zur Folge.

(Abb. 4)

5.2. IR-Spektren

Bei der Synthese von Thiocycansäureestern ist die Bildung von Senfölen, den energieärmeren Isomeren der Rhodanide, möglich. Außerdem können Thiocycansäureester, welche im Molekül noch reaktionsfähige Gruppen enthalten, cyclisieren und sich z.B. in Imino-Thioxolone verwandeln. Durch ein Infrarotspektrum kann exakt unterschieden werden, ob eine Rhodangruppe im Molekül vorliegt oder nicht. Die IR-Spektren

der Thiocyan säureester zeigen eine scharfe Absorptionsbande zwischen 2180 cm^{-1} und 2130 cm^{-1} . Isothiocyanate absorbieren im Bereich um 2100 cm^{-1} mit einer intensiven und breiten Bande oder einer Doppelbande ^{41) 42)}.

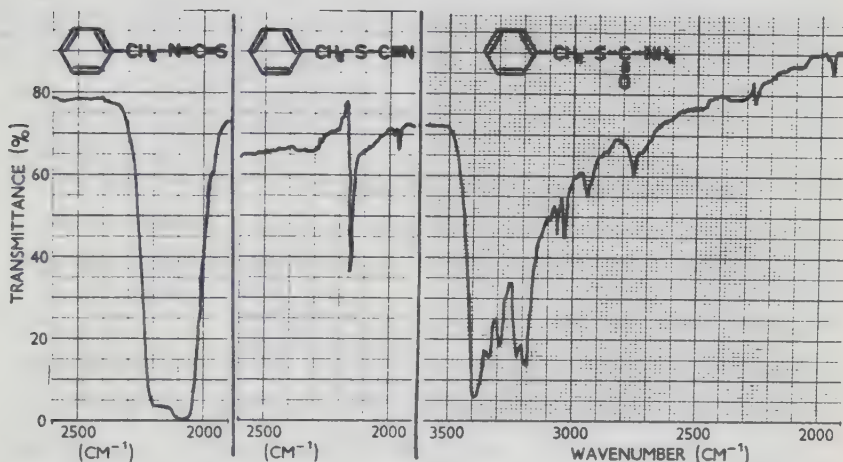


Abb. 5 Ausschnitte aus IR-Spektren

Ich habe die Veränderung der IR-Spektren von Barbitursäuren nach Einführung verschiedener Substituenten verfolgt.

41) E. Lieber, C.N.R. Rao, J. Ramachandran, Spectrochim. Acta London 13, 296 (1959)

42) N.S. Ham, J.B. Willis, Spectrochim. Acta London 16, 279 (1960)

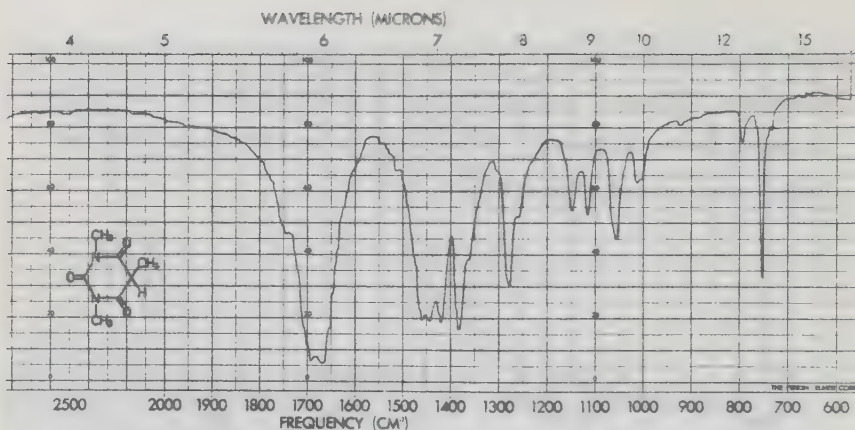


Abb. 6 IR-Spektrum von 1,3,5-Trimethylbarbitursäure (9a)

1,3,5-Trimethylbarbitursäure zeigt eine breite Carbonylbande (Säureamid) zwischen 1700 und 1660 cm^{-1} , die leicht aufgespalten ist (1690 , 1670 cm^{-1}). Außerdem ist im Spektrum eine schwache Schulter bei 1740 cm^{-1} zu erkennen.

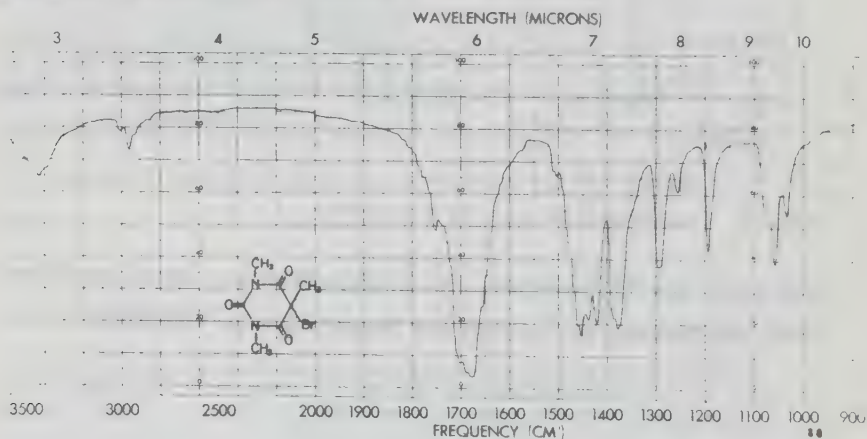


Abb. 7 IR-Spektrum der 1,3,5-Trimethyl-5-brombarbitursäure

Nach Substitution am C_5 durch Brom verändert sich die Lage der Amidbanden nicht wesentlich.

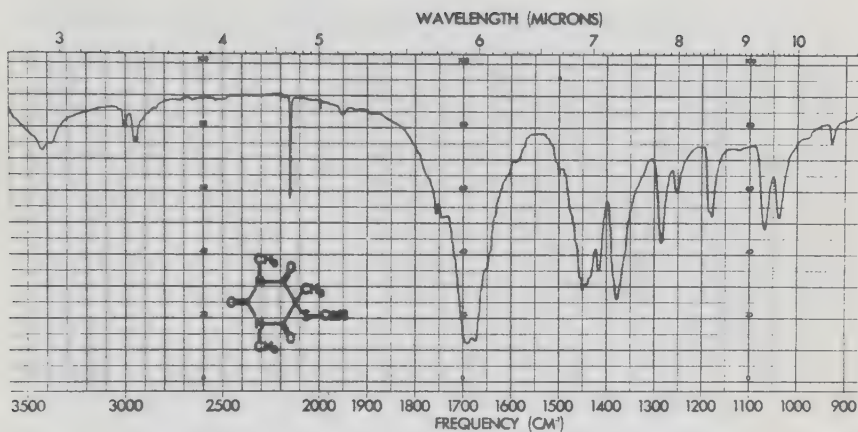


Abb. 8 IR-Spektrum der 1,3,5-Trimethyl-5-thiocyanbarbitursäure (10a)

Auch nach Einführung des Thiocyanrestes sind die Amidbanden nur wenig nach kürzeren Wellenlängen verschoben (1700 cm^{-1}), auffällig ist eine scharfe Bande bei 2160 cm^{-1} (Rhodanbande).

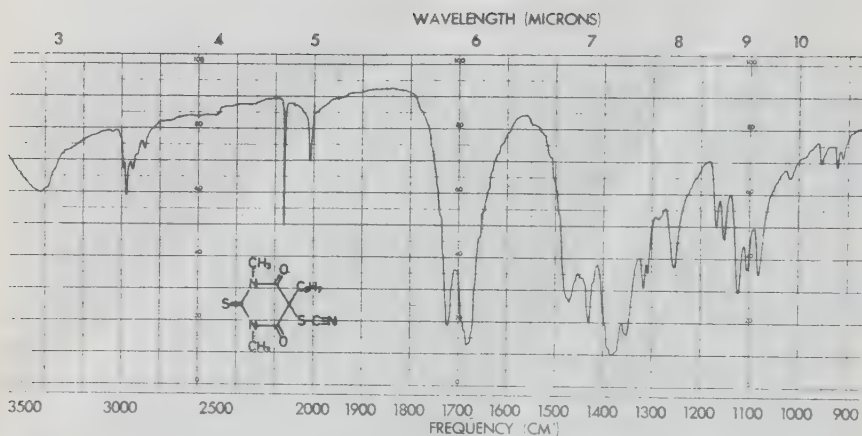


Abb. 9 IR-Spektrum von 1,3-Dimethyl-2-thio-5-isopropyl-5-thiocyanbarbitursäure (10f)

1,3-Dimethyl-2-thio-5-isopropyl-5-thiocyanbarbitursäure (10f) zeigt auch eine Rhodanschwingung bei 2160 cm^{-1} , die Amidbanden sind stark aufgespalten, es sind Maxima bei 1720 und 1680 cm^{-1} .

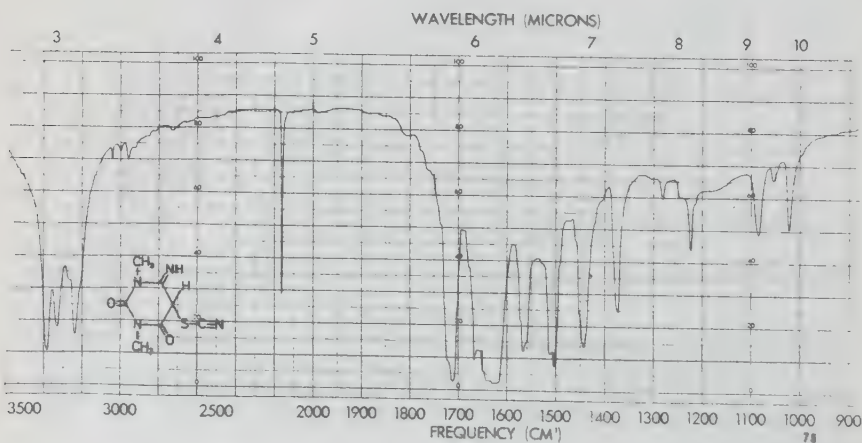


Abb. 10 IR-Spektrum von 1,3-Dimethyl-4-imino-5-thiocyanbarbitursäure (24b)

Das Spektrum der 1,3-Dimethyl-4-imino-5-thiocyanbarbitursäure (24b) enthält ebenfalls eine Rhodanbande bei 2160 cm^{-1} , im Carbonylbereich sind Banden bei 1710 und 1670 cm^{-1} zu finden, bei 1630 cm^{-1} absorbiert eine C=C-Valenzschwingung. Im Bereich zwischen 3400 und 3200 cm^{-1} absorbiert diese Verbindung in 3 Banden, welche auf die Aminogruppe zurückzuführen sind.

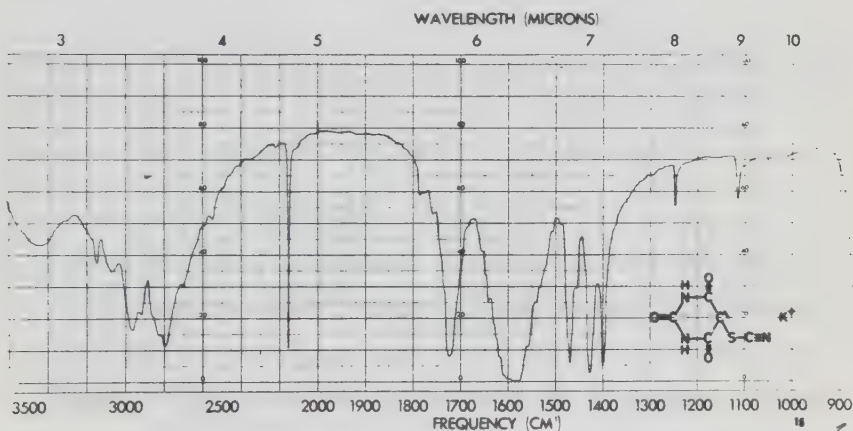


Abb. 11 IR-Spektrum vom Kaliumsalz der Rhodanbarbitursäure (18)

Das Kaliumsalz der Thiocyanbarbitursäure (18) zeigt die Rhodanbande auch bei 2160 cm^{-1} , die Amidbanden sind bei 1780 , 1760 und 1725 cm^{-1} zu finden.

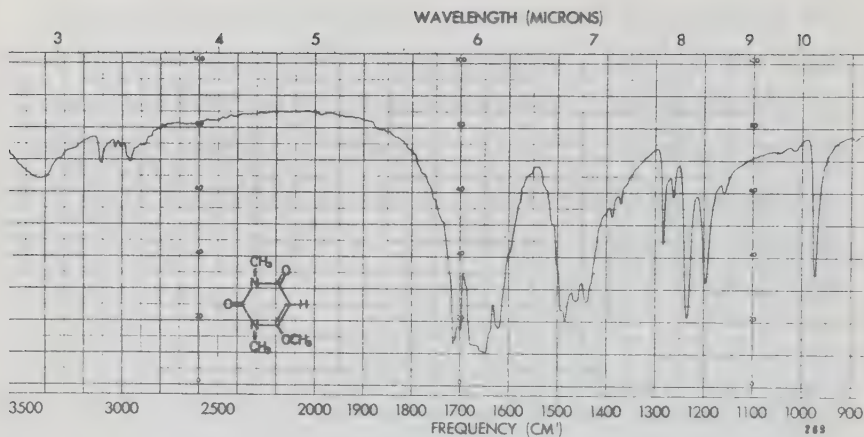


Abb. 12 IR-Spektrum von 1,3-Dimethyl-4-methoxybarbitursäure

Das Spektrum der 1,3-Dimethyl-4-methoxybarbitursäure läßt im Gegensatz zum Spektrum der isomeren 1,3,5-Trimethylbarbitursäure im Carbonylbereich mehrere Banden zwischen 1720 und 1650 cm⁻¹ erkennen. Die Carbonylgruppe in 6-Stellung hat Säureamid- und auch -vinyloge-Esterfunktion. Außerdem ist eine Absorptionsbande bei 1620 cm⁻¹ vorhanden, die einer C=C-Valenzschwingung zuzuordnen ist.

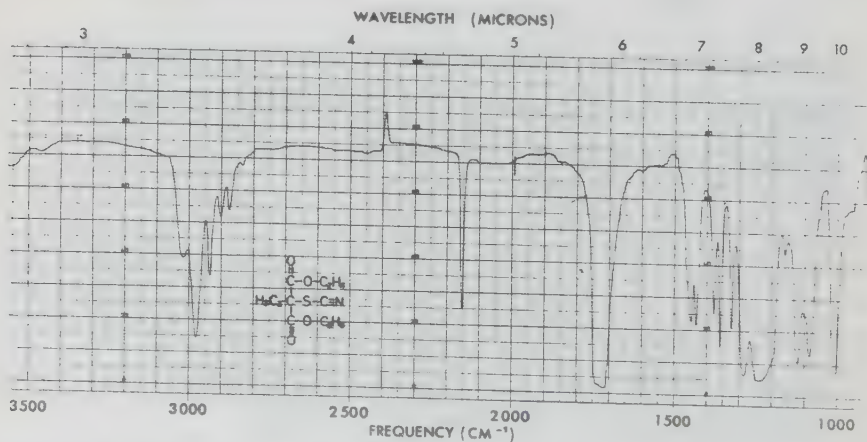


Abb. 13 IR-Spektrum von Rhodanäthylmalonsäurediäthylester (3b)

Das Spektrum des Esters zeigt eine breite Carbonylbande von 1750 bis 1700 cm^{-1} , der Thiocyananrest absorbiert bei 2150 cm^{-1} .

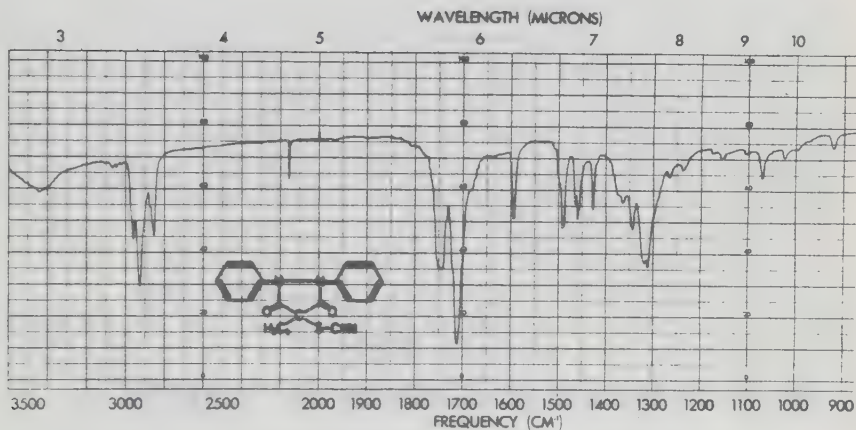


Abb. 14 IR-Spektrum von 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-butyl-4-thiocyanapyrazolidin (29e)

Übereinstimmend mit den Beobachtungen bei Barbitursäurederivaten absorbiert das Rhodanderivat des Butazolidins^R bei 2160 cm^{-1} , die Carbonylbanden sind bei 1745 und 1710 cm^{-1} .

Erfolgt eine Anlagerung an die C-N Dreifachbindung der Rhodanide oder an die N-C Doppelbindung der Senföle, dann fehlen die charakteristischen Banden im Spektrum.

So cyclisiert z.B. das Rhodanid des Resorcins sofort bei der Darstellung, und es entsteht Iminoxybenzthioxolon (19), welches im Spektrum keine Rhodanbande zeigt. Im Vergleich zum Spektrum des Resorcins ist eine neue Bande bei 1660 cm^{-1} entstanden. Anstatt der breiten Hydroxylbande des Resorcins

enthält das Spektrum des Iminothioxolons eine scharfe Bande bei 3300 cm^{-1} , beim Hydroxybenzthioxolon (20) treten Banden bei 3370 cm^{-1} und bei 1700 cm^{-1} auf.

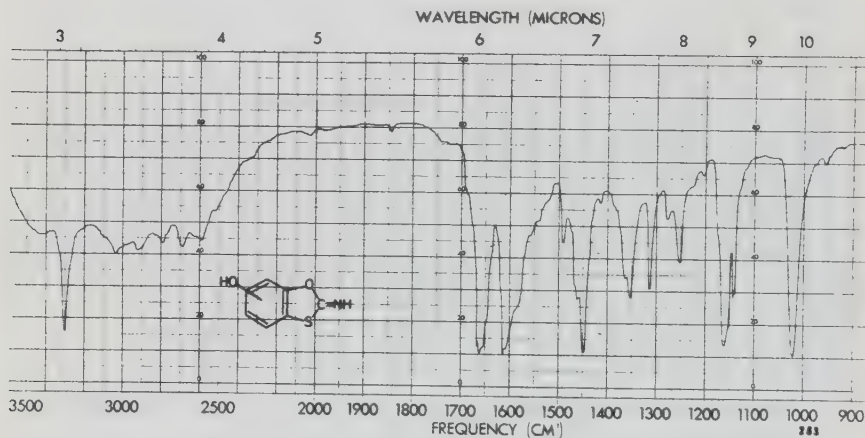


Abb. 15 IR-Spektrum des Hydroxybenzthioxolonimids

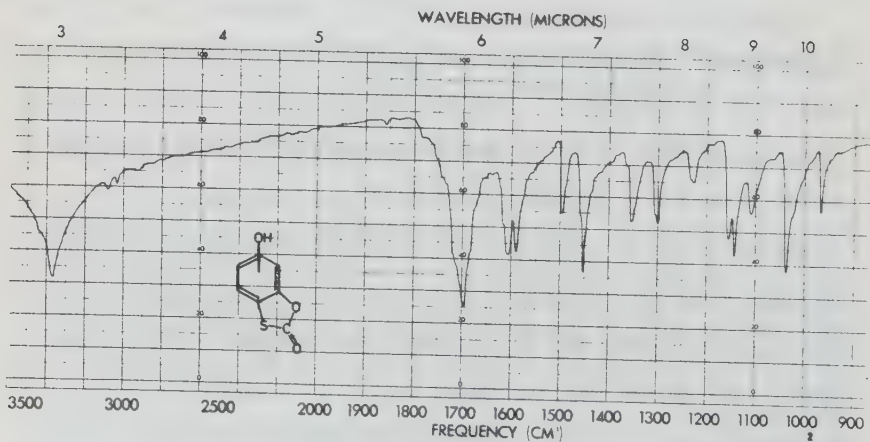


Abb. 16 IR-Spektrum des Hydroxybenzthioxolons

Als Beispiel soll auch das Spektrum des bereits erwähnten 1-Phenyl-3-methyl-4-thiocyanpyrazolons abgebildet werden.

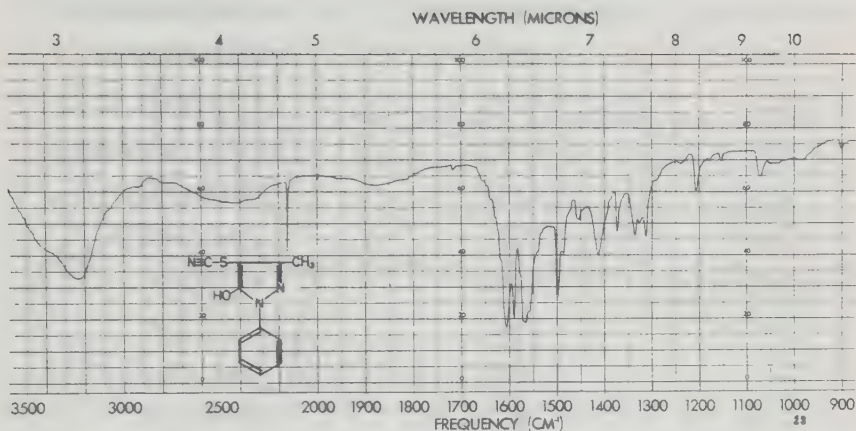
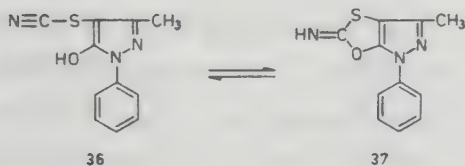


Abb. 17 IR-Spektrum von 1-Phenyl-3-methyl-4-thiocyan-pyrazolons (36)

Wir erkennen hier eine scharfe Bande bei 2155 cm^{-1} , es ist bei der Synthese ein Thiocyansäureester (36) und nicht das theoretisch mögliche Thioxolderivat (37) entstanden.



Verbindung	Rhoda n bande cm^{-1}	Carbonylbanden cm^{-1}
3b	2150	1750-1700
6	2165	1760,1700
10a	2160	1770,1750,1700
10b	2160	1760,1680
10c	2160	1760,1680
10d	2180	1770,1700
10f	2160	1720,1680
14	2160	1740,1710
16a	2160	1770,1715
16b	2160	1770,1715
16c	2160	1770,1710
16d	2160	1775,1710
18	2160	1780,1760,1725
24a	2170	1800,1740,1650
24b	2160	1710,1670
28	2160	1735,1675
29c	2170	1770,1730
29d	2165	1765,1725
29e	2160	1745,1710
32	2160	1755,1725,1700
35	—	1690,1675

Tab. 1 Absorptionsbanden aus IR-Spektren rhodanierter Verbindungen

5.3. Diskussion der NMR-Spektren der dargestellten Barbitursäuren

Von verschieden substituierten Barbitursäuren wurden NMR-Spektren aufgenommen. Sofern nicht anderes erwähnt wird, wurde deuteriertes Chloroform als Lösungsmittel benutzt.

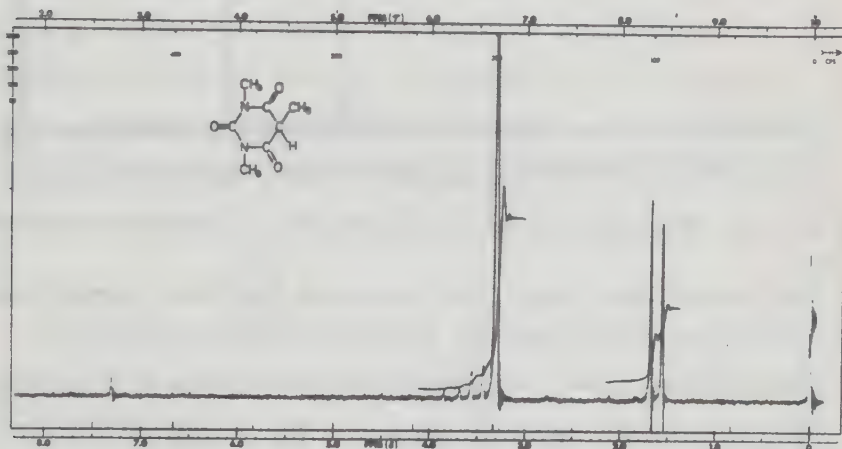


Abb. 18 NMR-Spektrum von 1,3,5-Trimethylbarbitursäure (19a)

Das NMR-Spektrum zeigt ein Dublett bei $\delta = 1,6\text{ppm}$ [3]⁴³⁾, welches der Methylgruppe am C₅ zuzuordnen ist. Die Aufspaltung ist auf das am C₅ noch vorhandene Proton zurückzuführen. Die Kopplungskonstante beträgt 7 Hz. Die beiden N-Methylgruppen erscheinen bei 3,3 ppm als Singulett [6]. Das C₅-Proton tritt als Quadruplett auf bei 3,6ppm (Kopplungskonstante von 8 Hz). Aus dem Spektrum ist ersichtlich, daß diese Barbitursäure in Chloroform nicht in der Enolform vorliegt, da sonst die Aufspaltung der C₅-Methylgruppe und des C₅-Protons nicht zu erklären sind.

43) In eckigen Klammern sind die elektronisch integrierten Protonenzahlen angegeben

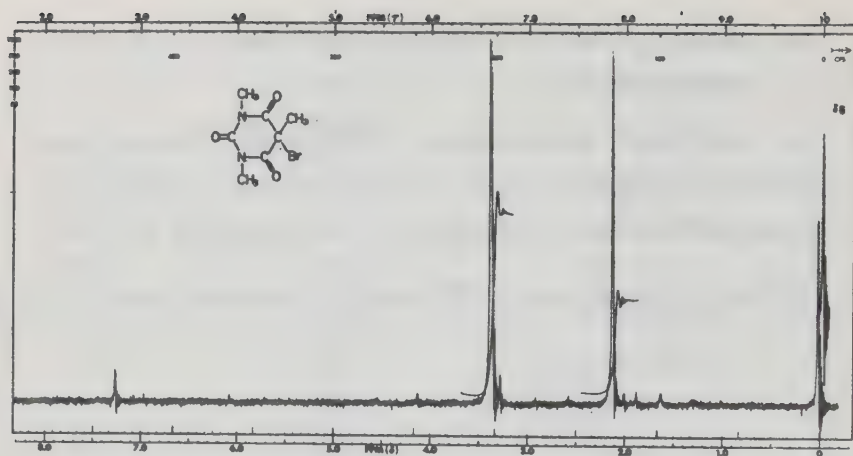


Abb. 19 NMR-Spektrum von 1,3,5-Trimethyl-5-brombarbitursäure

Nach Substitution des C_5 -Protons durch Brom tritt erwartungsgemäß keine Aufspaltung der C_5 -Methylgruppe mehr auf, das Methylgruppensignal ist außerdem zu niedrigerem Feld verschoben und erscheint bei 2,15 ppm [1]. Die beiden N-Methylgruppen sind bei 3,4 ppm [6] zu erkennen.

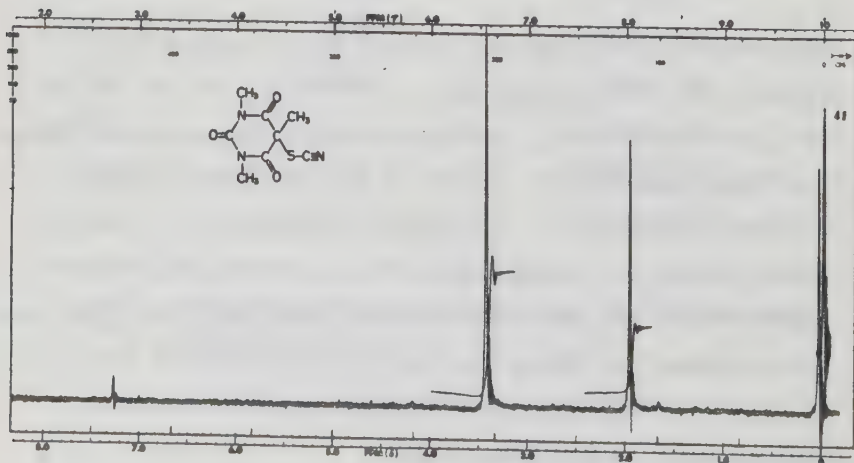


Abb. 20 NMR-Spektrum von 1,3,5-Trimethyl-5-thiocyanbarbitursäure (10a)

Wird das C_5 -Proton durch das Pseudohalogenid Rhodan substituiert, so ist die Verschiebung der C_5 -Methylgruppe nicht so stark nach niedrigem Feld, sie gibt ein Signal bei 1,95 ppm [3]. Die N-Methylgruppen sind als Singulett bei 3,4 ppm [6] zu finden.

Dieses Spektrum spricht eindeutig gegen das Vorliegen eines Esters, bei dem das Proton der Enolform der Barbitursäure substituiert wurde. Dies wird bestätigt durch das Spektrum der 1,3-Dimethyl-4-methoxybarbitursäure.

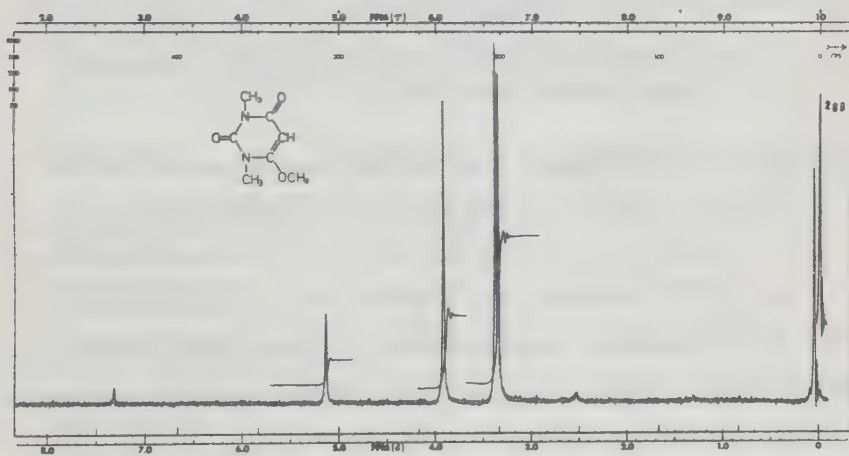


Abb. 21 NMR-Spektrum von 1,3-Dimethyl-4-methoxybarbitursäure

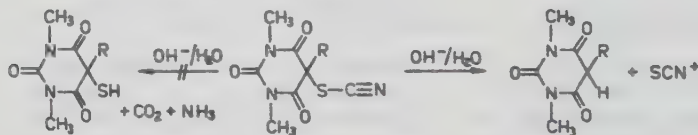
Durch den unsymmetrischen Bau des Moleküls fallen die Signale der beiden N-Methylgruppen nicht zusammen, sondern sie treten bei 3,37 und bei 3,4 ppm auf. Die Protonen der Methoxygruppe geben ein Signal bei 3,9 ppm [6] und das C_5 -Proton erscheint als Singulett bei 5,15 ppm [1].

6. Chemisches Verhalten von 1,3-Dimethyl-5-alkyl-5-thiocyanbarbitursäuren

6.1. Umsetzung mit wässriger Natriumhydroxydlösung

Da die alkalische Hydrolyse von Thiocyan säureestern im allgemeinen zu Thioalkoholen führt, sollte die Spaltung der Rhodanbarbitursäuren zur Darstellung von Mercaptobarbitursäuren dienen.

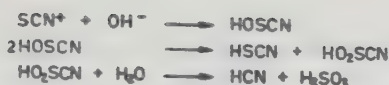
1,3-Dimethyl-5-isopropyl-thiocyanbarbitursäure wurde in 5%iger wässrig-alkoholischer Natriumhydroxydlösung gelöst und zwei Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Ansäuern der abgekühlten Lösung entstand ein aus Äthylalkohol umkristallisierbarer Niederschlag. Dieser konnte durch ein IR-Spektrum und den Mischschmelzpunkt als 1,3-Dimethyl-5-isopropylbarbitursäure erkannt werden.



Für die hier beschriebene Reaktion stelle ich folgenden Reaktionsverlauf zur Diskussion:

Aus der Rhodanbarbitursäure ist im ersten Reaktionsschritt die Barbitursäure und ein positiv geladener Rhodanrest entstanden. Dieses Kation reagiert mit Wasser unter Bildung von unterrhodaniger Säure. Zerfällt diese unter Disproportionierung, dann können Rhodanwasserstoffsäure und cyanoschweflige Säure entstehen. Die Zersetzung cyanoschwefliger Säure in Cyanwasserstoff und schweflige Säure ist denkbar ⁴⁴⁾.

44) G. Jander, B. Grüttner, Chem. Ber. 80, 279 (1947)



Rhodanidionen konnten aus der Reaktionslösung mit Eisen(III)-chlorid nachgewiesen werden, Cyanidionen als Berliner Blau und mit der Benzidinprobe, Sulfiten ergaben mit Natriumcyanonitrosylferrat und Kaliumcyanoferat(II) die in der Literatur beschriebene erdbeerrote Fällung.

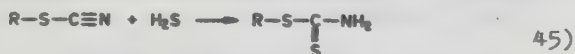
Als weiterer Nachweis der leichten Hydrolysierbarkeit kann der Vergleich der UV-Spektren von 1,3-Dimethyl-5-äthylbarbitursäure und des entsprechenden 5-Thiocyan-Derivates in 0,1n wässriger Natronlauge gelten. Beide Spektren sind praktisch identisch (siehe Abb. 24).

6.2. Reaktionen mit Säuren

Über die Reaktion des Thiocyansäureesters mit 90%iger Schwefelsäure wird im Zusammenhang mit der Darstellung von Thiolurethanen auf Seite 48 berichtet.

6.3. Reaktion mit Schwefelwasserstoff

Beim Versuch, Schwefelwasserstoff in Pyridin an 1,3-Dimethyl-5-isopropyl-5-thiocyanbarbitursäure anzulagern,



entstand Schwefel. Es ist anzunehmen, daß die Rhodanbarbitursäure auf den Schwefelwasserstoff oxydierend eingewirkt hat. Weitere Oxydationsreaktionen dieser Art werden auf Seite 44 beschrieben.

45) R. Conrad, F. Salomon, J. prakt. Chem. 2 10, 29 (1874)

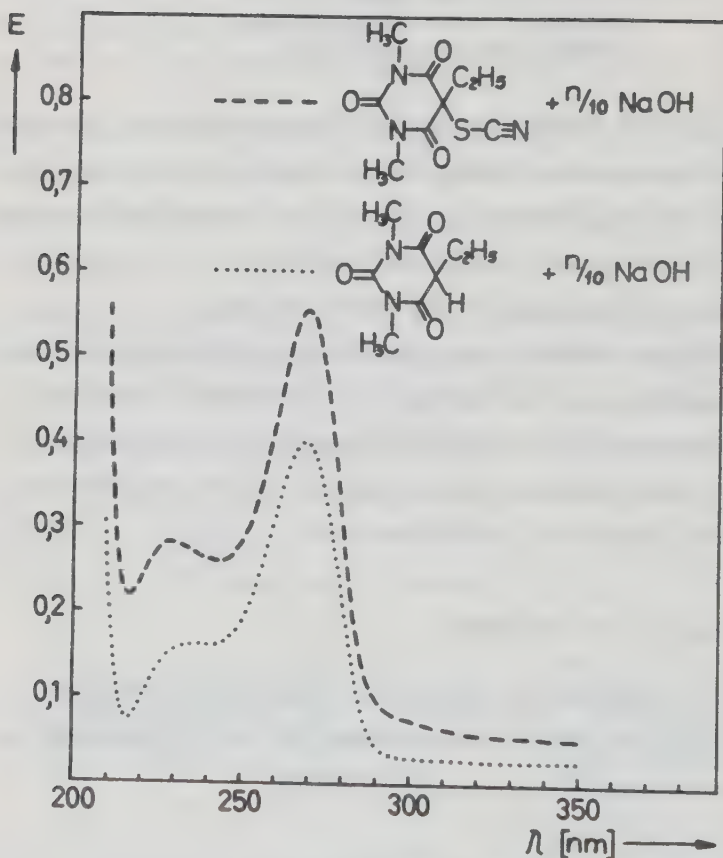


Abb.24 UV-Spektren in 0,1n-Natronlauge, die Extinktion wurde um 0,03 verschoben. (UV-Spektren von 5-Rhodanbarbitursäuren in nicht wässrigen Lösungsmitteln siehe Abschnitt 5.1.)

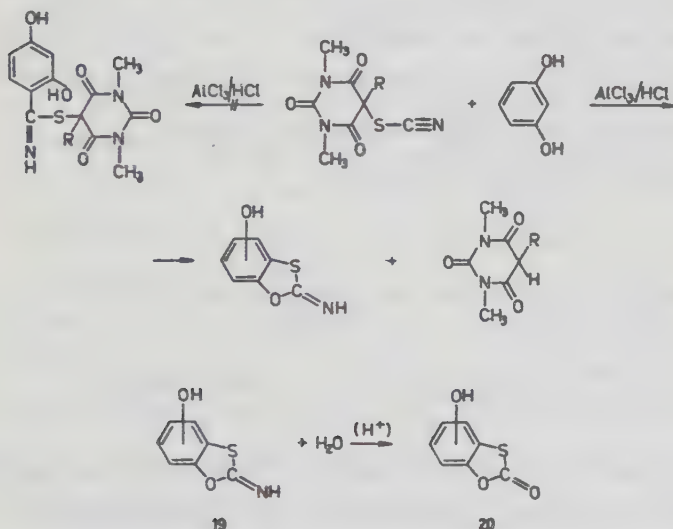
6.4. Rhodanbarbitursäuren als Rhodanierungsmittel.

Ich habe versucht, Resorcin an 1,3-Dimethyl-5-äthyl-5-rhodanbarbitursäure anzulagern. Borsche und Niemann ⁴⁶⁾ ha-

⁴⁶⁾ W. Borsche, J. Niemann, Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 1743 (1929)

ben eine solche Addition von Resorcin an Rhodanbenzol beschrieben.

Die Rhodanbarbitursäure und Resorcin wurden in Aether gelöst, Aluminiumchlorid wurde hinzugegeben und Chlorwasserstoffgas wurde durch die Lösung geleitet. Nach dem Aufarbeiten des Reaktionsproduktes wurde Hydroxybenzthioxolon ⁴⁷⁾ isoliert.



Das Hydroxybenzthioxolon wurde durch Elementaranalysen, Mischschmelzpunkt und IR-Spektren-Vergleich identifiziert.

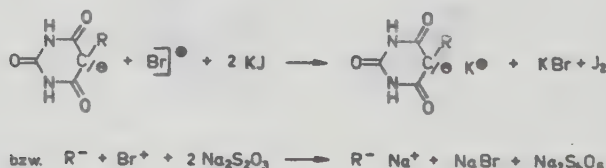
47) Die Stellung der OH-Gruppe wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben; F.P. 852020 (C. 1940,1360); M. Pantlitschko, H. Benger, Mh. Chem. 81,293 (1950) F. Fiedler, W. Weuffen, Pharmazie 21,765 (1966)

7. Verhalten der Thiocyanderivate einiger β -Dicarbonylverbindungen gegen Kaliumjodid und gegen Natriumthiosulfat

Im Abschnitt 6.3. dieser Arbeit ist die Fähigkeit der Rhodanbarbitursäuren, als Oxydationsmittel zu wirken, beschrieben worden.

Betrachtet man die Thiocyangruppe als Pseudohalogen, dann ist dieses Verhalten erklärlich. Fresenius hat bei entsprechenden Brombarbitursäuren festgestellt, daß diese auf Kaliumjodid und auf Natriumthiosulfat oxydierend einwirken und hat diese Umsetzungen quantitativ verfolgt.

Er formulierte folgende Gleichungen: 48) 49)



Bei zahlreichen α -Halogen- β -Dicarbonylverbindungen wurde gefunden, daß sie sowohl halogenierend als auch allgemein oxydierend wirken können, so werden z.B. Jodide, Bromide oder Hydrazin oxydiert und aus den α -Halogen- β -Dicarbonylverbindungen entstehen die β -Dicarbonylverbindungen oder Äthantetracarbonylverbindungen 50).

48) Ph. Fresenius, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 95, 361 (1956)

49) Ph. Fresenius, Angew. Chem. 64, 470 (1952)

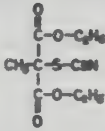
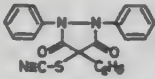
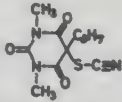
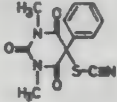
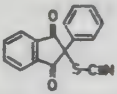
50) Literaturzusammenstellungen sind zu finden bei:
H. Henecka, Chemie der β -Dicarbonylverbindungen, S. 47, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1950
Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band V/4, Seite 712, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960
Ph. Fresenius, Angew. Chem. 64, 470 (1952)

Ich habe versucht, die Oxydationswirkung von α -Thiocyan- β -dicarbonylverbindungen auf Jodidlösung und auf Thiosulfatlösung quantitativ zu messen. Dazu wurden - in Analogie zu den Versuchsanordnungen Fresenius -

1. der Thiocyan säureester in Alkohol gelöst und mit 0,1n Natriumthiosulfatlösung versetzt und auf dem Wasserbad erwärmt (nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit Salzsäure angesäuert und der Überschuß an Thiosulfat mit Jodlösung titriert).
2. das Rhodanderivat in Alkohol gelöst und mit wässriger Kaliumjodidlösung versetzt (nach einstündiger Aufbewahrung im Dunkeln wurde die Lösung angesäuert und das ausgeschiedene Jod mit 0,1n Natriumthiosulfatlösung titriert).

Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, daß alle untersuchten Rhodanverbindungen reduziert worden sind. Thiocyanmethyilmalonsäurediäthylester setzte sich mit Kaliumjodid nicht um. Wie ich fand, reagiert unter gleichen Bedingungen Brommethyilmalonsäurediäthylester ebenfalls nicht mit Jodidionen. Setzt man voraus, daß unter den Versuchsbedingungen Rhodan-Kationen gebildet werden, dann müßte die Umsetzung mit Thiosulfat- bzw. Jodid-Ionen in folgender Weise geschehen:

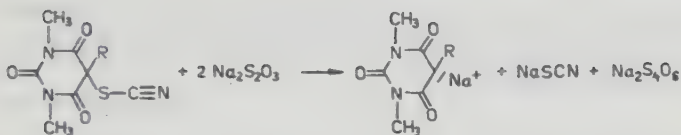


Substanz	Methode 1	Methode 2
	1,00	0,0
	1,94	1,76
	1,99	1,97
	1,76	1,81
	1,74	1,02

Tab. 3 Ergebnisse der Titration verschiedener Thiocyan-
säureester-Verbrauch an Thiosulfat in Äquivalenten.

Ein Ablauf der Reaktion nach dieser Formulierung erklärt den Verbrauch von zwei Äquivalenten Thiosulfat bei der trialkylierten Rhodanbarbitursäure.

I.

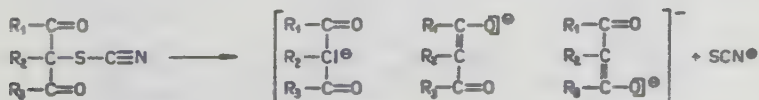


II.



Außerdem wurden nach der Reaktion der 1,3-Dimethyl-5-isopropyl-5-thiocyanbarbitursäure nach Methode 1 und 2 die austitrierten Lösungen jeweils mit Methylenchlorid extrahiert. In beiden Fällen war aus dem Methylenchloridextrakt 1,3-Dimethyl-5-isopropylbarbitursäure zu isolieren.

Bei allen untersuchten Verbindungen stehen in α - und in α' -Stellung zu dem Kohlenstoffatom, an dem der Rhodanrest gebunden ist, jeweils Carbonylgruppen. Durch die Fähigkeit, den Rhodanrest als Kation abspalten zu können und damit oxydierend auf andere Verbindungen einzuwirken, unterscheiden sich die Thiocyan- β -Dicarbonylverbindungen von anderen Rhodan-Derivaten. Man kann annehmen, daß der Grund hierfür in der Mesomerie-Stabilisierung des entstehenden Anions zu finden ist.

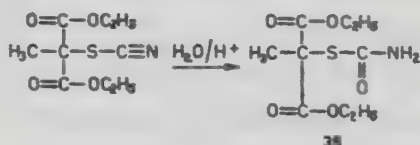


8. Darstellung von α -Thiolcarbamidsäureestern einiger β -Dicarbonylverbindungen

8.1. Darstellung der Thiolcarbamidsäureester von Alkylmalonsäurediäthylestern

Rhodanmethyldmalonsäurediäthylester wurde durch Umsetzung mit 90 proz. Schwefelsäure in das Thiolurethan-Derivat überführt.

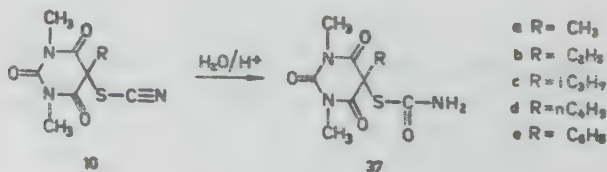
Es entstand so eine umkristallisierbare farblose Verbindung, deren Struktur durch Elementaranalysen und IR-Spektrum bewiesen werden konnte.



Beim Versuch, aus Rhodanäthylmalonsäurediäthylester ein Thiolurethan zu synthetisieren, entstand ein Öl. Dieses ließ sich auch im Hochvakuum nicht unzersetzt destillieren.

8.2. Darstellung von Thiolurethanen aus Rhodanbarbitursäuren

Nach dem oben beschriebenen Verfahren wurde auch an die 1,3,5-trisubstituierten-5-Thiocyanbarbitursäuren Wasser angelagert. Die so gebildeten Verbindungen ließen sich umkristallisieren und zeigten Zersetzungspunkte zwischen 130 und 160°C.

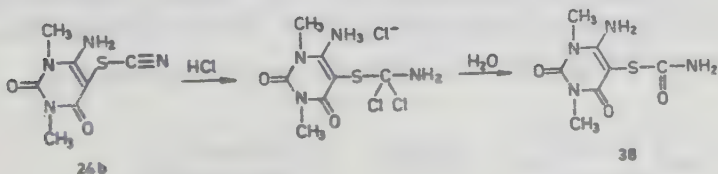


Die angegebene Formulierung 37 a bis e konnte ich durch Elementaranalysen und durch optische Untersuchungen beweisen. Umsetzung der Barbiturylthiolurethane mit substituierten Acetaldehyden (Abschnitt 11) bestätigen außerdem die angenommene Struktur.

8.3. Versuche zur Darstellung von Thiolurethanen aus 4-Imino-5-thiocyanbarbitursäuren

1,3-Dimethyl-4-imino-5-thiocyanbarbitursäure reagierte nicht mit 90 proz. Schwefelsäure in der bei anderen Rhodanbarbitursäuren beschriebenen Weise. Die Iminorhodanbarbitursäure wurde unzersetzt zurückgewonnen.

In einem weiteren Versuch sollte an 1,3-Dimethyl-4-imino-5-Thiocyanbarbitursäure Chlorwasserstoff addiert werden, indem die Verbindung in Alkohol gelöst und die gekühlte Lösung mit Chlorwasserstoff gesättigt wurde. Nach längerem Stehen und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Wasser erhitzt. Durch Umkristallisieren erhielt ich eine gelbliche Verbindung, die sich erst über 300° zersetzte und deren Elementaranalysen jedoch nicht für die Formel 38 sprechen. Die Reaktion ist also offensichtlich nicht in der geplanten Weise verlaufen. Die dargestellte Verbindung 38 ent-



hält kein Halogen.

Aus dem IR-Spektrum der Substanz 38 ist ersichtlich, daß die Rhodanbande bei 2160 cm^{-1} verschwunden ist und daß im Bereich von 3420 bis 3200 cm^{-1} in mehreren Banden absorbiert wird. Aber auch die Ausgangsverbindung zeigt in diesem Bereich 3 Banden.

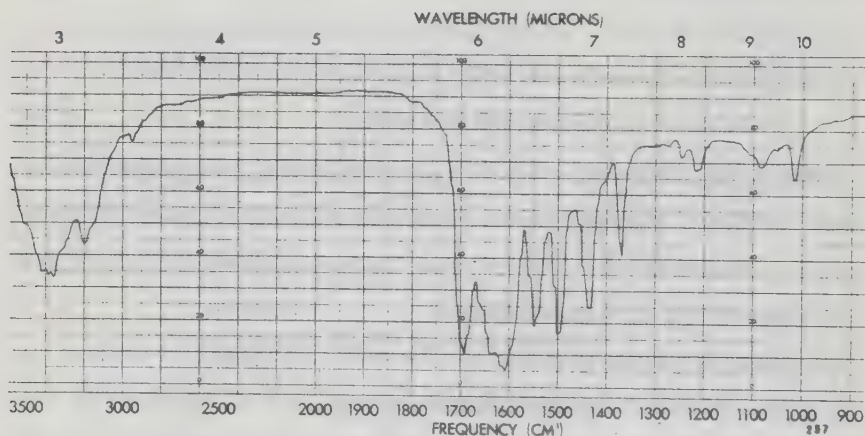
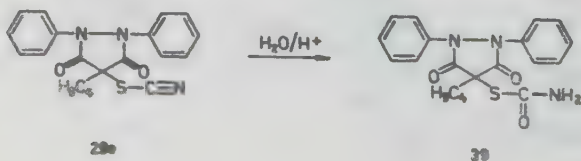


Abb.25 IR-Spektrum von Substanz 38

8.4. Darstellung des Thiourethans des 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-butyldiazolidins

Auch dieses Thiourethan wurde, wie im Abschnitt 8.4. beschrieben, aus den entsprechenden Thiocyan säureestern synthetisiert.

Der entstandene S-Thiocarbamidsäureester ist farblos und unkristallisierbar. Elementaranalysen, Molekulargewichtsbestimmung und IR-Spektrum beweisen die Formulierung 39.



9. Optische Untersuchungen der dargestellten Thiolurethane

9.1. UV-spektroskopische Untersuchungen

Die UV-Spektren der Barbiturylthiolurethane ergaben, daß die beiden **Maxima**, die in den Spektren der Trialkylbarbitursäuren auftreten und die nach Einführung eines Brom- oder Thiocyanrestes in 5-Stellung nicht mehr vorhanden sind, nach Anlagerung von Wasser an den Thiocyanrest wieder im Spektrum erscheinen (Vergl. Abb. 2)

9.2. IR-spektroskopische Untersuchungen

Im Spektrum der synthetisierten Thiolurethane ließ sich keine Bande im Bereich von 2200 bis 2100 cm^{-1} beobachten, die charakteristisch für die als Ausgangssubstanzen verwendeten Thiocyansäureester ist. Dafür treten zwischen 3400 und 3100 cm^{-1} 3 bis 5 neue Banden auf, die sich NH- oder OH-Gruppen zuordnen lassen.



In Tabelle 4 habe ich die für Amide charakteristischen Banden einiger Urethane und Thiolurethane aufgeführt. Die Verbindungen wurden nach Literaturangaben hergestellt.

in cm^{-1}	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}_2$
Amidb. I	1695	1650	1695	1650	1200
Amidb. II	1610, 1630	1610, 1630	1610, 1630	1610, 1620	1620
NH, OH	3450-3200 4 Banden	3400-3200 4 Banden	3420-3200 4 Banden	3400-3200 5 Banden	3350-3120 3 Banden

Tab.4 Charakteristische Banden aus IR-Spektren von Urethanen und Thiourethanen

Die Zuordnung der Amidbanden I bzw. II ist bei den Spektren der Thiolurethanen von β -Dicarbonylverbindungen wegen der Häufung von Banden in diesem Bereich schwierig.

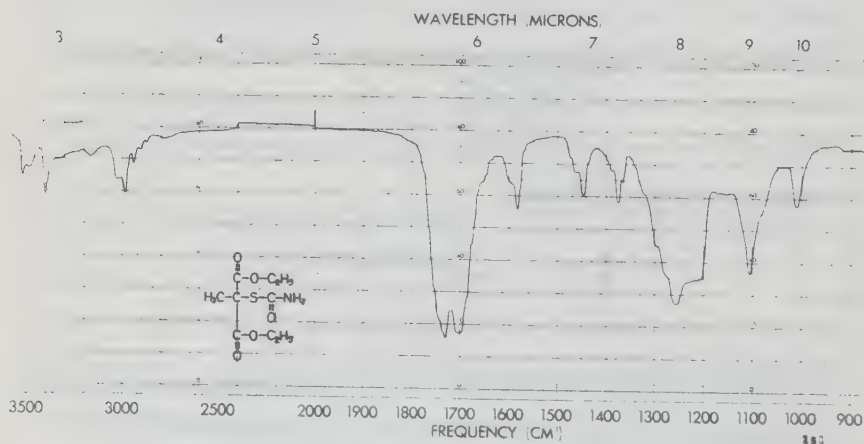


Abb. 26 IR-Spektrum vom S-Thiocarbamidsäureester des Methylmalonsäurediaethylsters

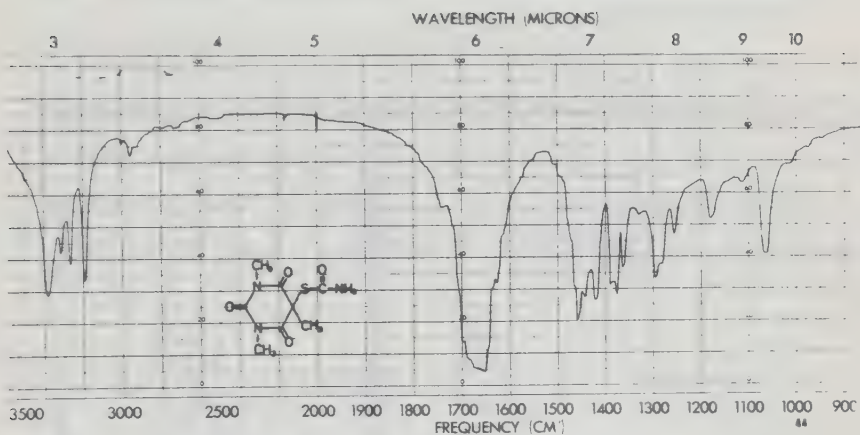


Abb. 27 IR-Spektrum von Trimethylbarbiturylthiolurethan

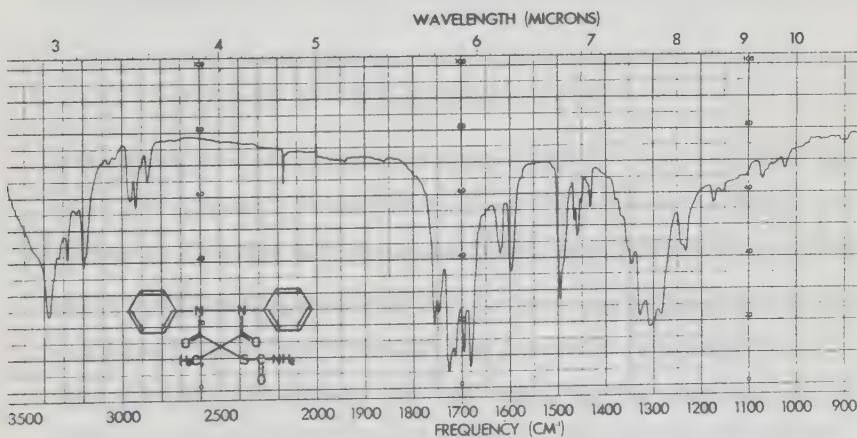


Abb. 28 IR-Spektrum von Thiolcarbamidsäureester des 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-butylpyrazolidins

9.3. Diskussion des NMR-Spektrums des Trimethylbarbiturylthiolurethans

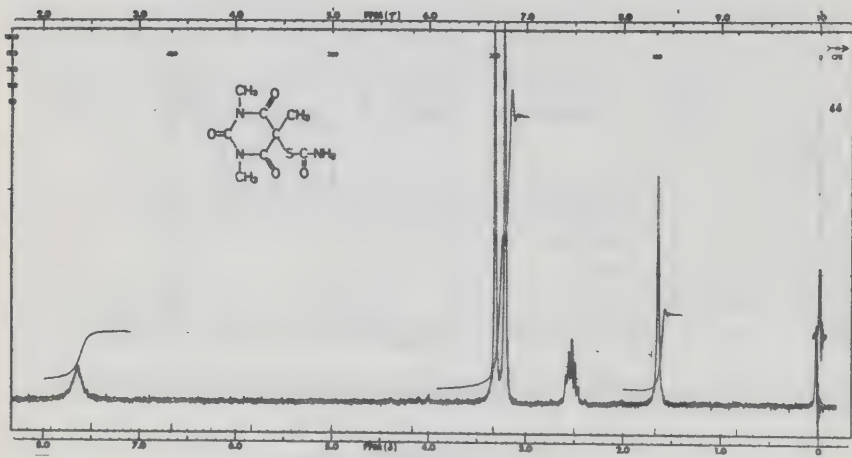


Abb. 29 NMR-Spektrum von 1,3,5-Trimethylbarbiturylthiolurethan (in deuteriertem Dimethylsulfoxid)

Das NMR-Spektrum des Trimethylbarbiturylthiolurethans zeigt die C_5 -Methylprotonen bei $\delta = 1,65$ ppm als Singulett. Die N-Methylprotonen geben ein Signal bei 3,3 ppm [6] (Singulett). Die C_5 -Methylgruppen zeigen also bei der gleichen Feldstärke eine Resonanz, die auch bei der 1,3,5-Trimethylbarbitursäure gemessen werden kann. Bei der entsprechenden Rhodantrimethylbarbitursäure ist das Signal der C_5 -Methylgruppe nach niederem Feld verschoben und erscheint bei 1,95 ppm. Die Amidprotonen geben bei 7,65 ppm [2] ein Signal. Die Resonanzen bei 2,55 ppm und bei 3,2 ppm stammen vom Lösungsmittel (deuteriertes DMSO).

10.2. Reaktion mit Salzsäure

1,3-Dimethyl-5-isopropyl-barbiturylthiolurethan bleibt auch nach zweistündigem Erhitzen in 20 proz. Salzsäure unverändert.

10.3. Versuche zur Dehydratisierung

Ich habe versucht, unter verschiedenen Versuchsbedingungen aus Barbiturylthiolurethanen Wasser abzuspalten. Z.B. habe ich das Thiolurethan (37a) in Toluol gelöst und unter Zusatz von geringen Mengen konzentrierter Schwefelsäure am Wasserabscheider erhitzt. Auch habe ich den Thiocarbamidsäureester (37a) in Eisessig mit wenig Schwefelsäure oder in Polyphosphorsäure erhitzt. In jedem Fall erhielt ich den Thiolcarbamidsäureester unverändert zurück.

10.4. Versuch einer Mannich-Kondensation

Piperidin, Formaldehyd und Trimethylbarbiturylthiolurethan reagieren nicht in methanolischer Lösung zu einer Mannich-Base; nach dem Aufarbeiten des Reaktionsproduktes wurde Schwefel isoliert.

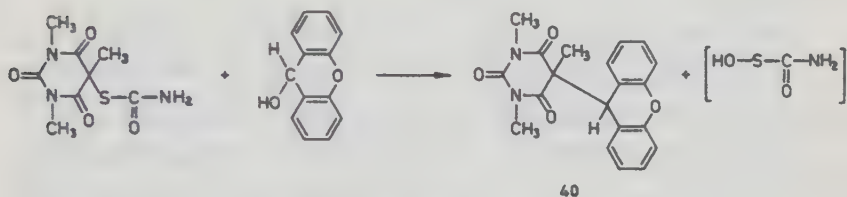
10.5. Reaktion mit Xanthydrol

Trimethylbarbiturylthiolurethan reagiert mit Xanthydrol in einer Mischung aus Eisessig, Wasser und Alkohol nicht wie üblich unter Wasseraustritt und Bildung eines Xanthy-Urethans 52) 53). Stattdessen fiel 1,3,5-Trimethyl-5-

52)-Tsukamota, Ijichi, C.A. 50,103d (1956)

53) Sawicki, Oliverio, J. org. Chemistry 21,183 (1956)

xanthylbarbitursäure an. Die gleiche Barbitursäure konnte ich auch aus 1,3,5-Trimethylbarbitursäure und Xanthydrolyd direkt unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen synthetisieren.



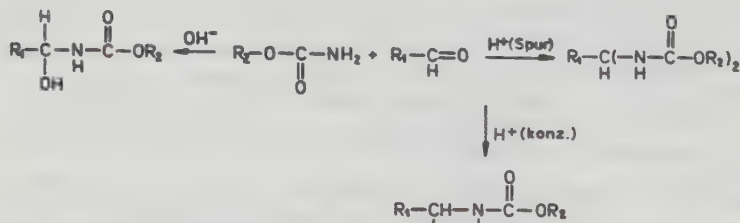
Es ist bekannt, daß Barbitursäuren mit Xanthydrolyd kondensieren können, und zwar so, daß je nach Substitution am Stickstoff ein Mono- oder Bisxanthyl-Derivat entsteht. Ich habe nun festgestellt, daß außerdem ein Proton am Kohlenstoffatom 5 des Barbitursäuremoleküls durch den Xanthydrylrest substituiert werden kann - unabhängig davon, ob ein oder beide Protonen an dieser Stelle zur Verfügung stehen. Die so dargestellten Xanthylbarbitursäuren sind im experimentellen Teil aufgeführt.

11. Umsetzungen von Thiolurethanen mit Aldehyden

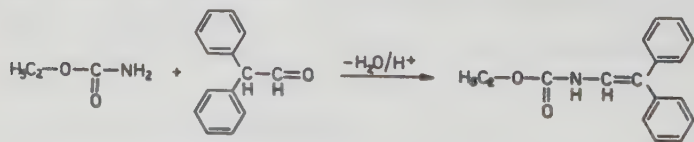
11.1. Umsetzungen von Urethanen mit Aldehyden

Die Reaktion von Urethanen mit Aldehyden ist von der H-Ionenkonzentration abhängig.

Im alkalischen Milieu reagiert ein Äquivalent Urethan mit einem Äquivalent Aldehyd ⁵⁴⁾ unter Bildung der Aminomethanol-Verbindung. In Anwesenheit von wenig Säure reagieren zwei Teile Urethan mit einem Teil Aldehyd ⁵⁵⁾ zu Aminoal-Derivaten und in Gegenwart konzentrierter Säure kommt es zu Polymerisationen ⁵⁶⁾.



Eiden und Nagar ⁵⁷⁾ erhielten bei Umsetzungen von Urethanen mit Arylacetaldehyden Enamide, z. B.



11.2. Umsetzungen von Butyl-thiolurethan mit Aldehyden

Die Umsetzung von Thiolurethanen mit Chloralhydrat und sauren

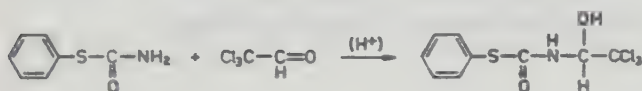
⁵⁴⁾ A. Einhorn, Liebigs Ann. Chem. 361, 113 (1908)

⁵⁵⁾ M. Conrad, K. Hock, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 2206 (1903)

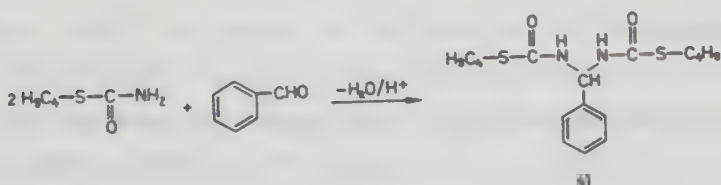
⁵⁶⁾ C.S. Marvel, J.R. Elliott, F.E. Boettner, H. Yuska, J. Am. chem. Soc. 68, 1681 (1946)

⁵⁷⁾ F. Eiden, B. Nagar, Arch. Pharmaz. 296, 445 (1963)

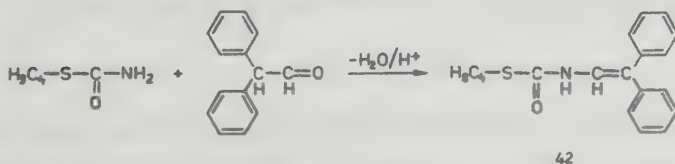
Katalysatoren zu Amino-Methanolderivaten ⁵⁸⁾ ist beschrieben.



Ich habe Buthylthiolurethan und Benzaldehyd in Benzol mit katalytischen Mengen Schwefelsäure am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt ich eine farblose umkristallisierbare Verbindung. Molekulargewichtsbestimmung, Elementaranalysen und IR-Spektrum zeigten, daß ein Mol Benzaldehyd mit 2 Mol Thiolurethan unter Wasseraustritt zu Verbindung 41 reagiert haben.



Unter gleichen Reaktionsbedingungen kondensieren Butylthiolurethan und Diphenylacetaldehyd unter Bildung eines Enamides.

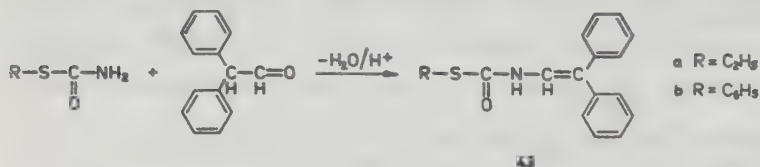


⁵⁸⁾ R. Riemschneider, Z. Naturforsch. 76, 277 (1952)

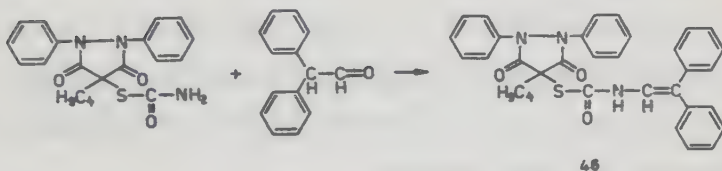
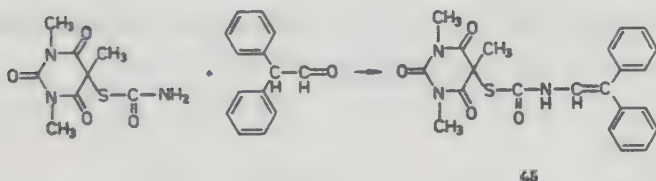
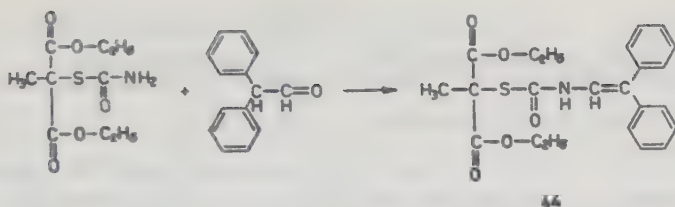
Das Enamid 42 wurde durch Molekulargewichtsbestimmung, Elementaranalysen und durch Vergleiche der UV- und IR-Spektren mit entsprechenden Urethanen erkannt.

11.3. Weitere Umsetzungen von Diphenylacetaldehyd mit Thiolurethanen

11.3. In der gleichen Weise reagieren Äthylthiolurethan und Phenylthiolurethan mit Diphenylacetaldehyd zu Enamiden.

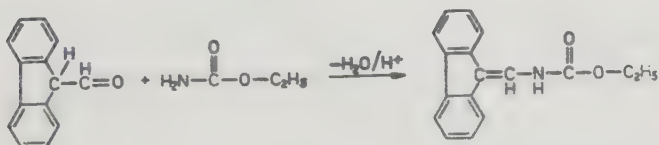


Bemerkenswert ist, daß auch die im Abschnitt 8 dieser Arbeit beschriebenen Thiolurethanderivate der β -Dicarbonylverbindungen in guten Ausbeuten unter Bildung von Enamiden kondensieren. Die entstandenen Verbindungen 44 bis 46 sind farblose, kristalline Produkte.



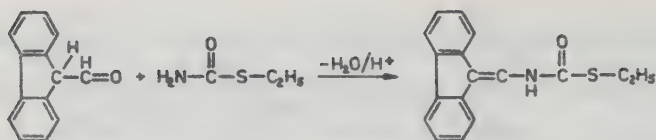
11.4. Umsetzung von Formylfluoren mit Thiolcarbamidsäure- äthylester

Eiden und Nagar haben aus Formylfluoren und Äthylurethan ein Enamid erhalten ⁵⁹⁾.



Ich fand, daß Äthylthiourethan ebenfalls mit frisch destillierten Formylfluoren ⁶⁰⁾ nach der Schleppmittelmethode unter Bildung dieses Enamids reagiert:

- 59) F. Eiden, B.S. Nagar, Arch. Pharmaz. 296, 548 (1963)
60) W. Wislicenus, Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 786 (1909);
43, 2719 (1910)



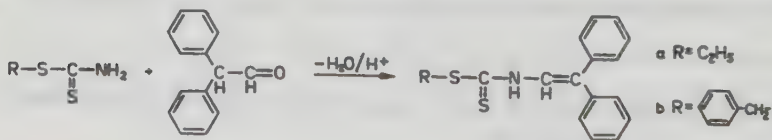
47

12. Umsetzungen von Diphenylacetaldehyd mit Dithiourethanen

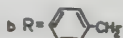
Primäre Dithiourethane sind leicht zugänglich aus Ammoniumdithio-carbaminat und Halogeniden.



Auch diese Verbindungen bilden unter Wasserabspaltung mit Diphenylacetaldehyd Enamide. Die isolierten Verbindungen sind hellgelbe kristalline Produkte.



a R = C₂H₅

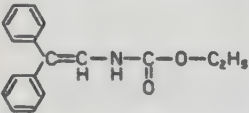
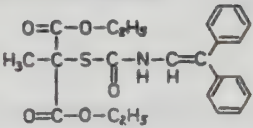
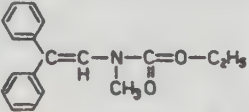
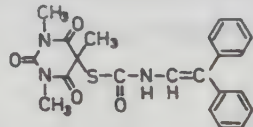
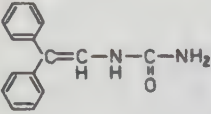
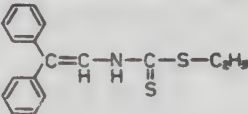
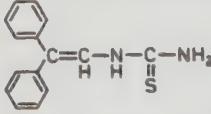
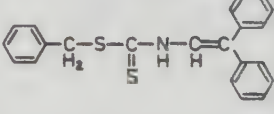
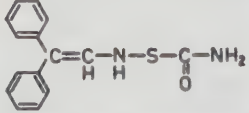
b R = 

48

14. Optische Untersuchungen der dargestellten Enamide

14.1. UV-Spektren

Zum Vergleich habe ich die UV-Spektren einiger Enamide aus Diphenylacetaldehyd und Säureamiden ⁶²⁾ herangezogen (A - D).

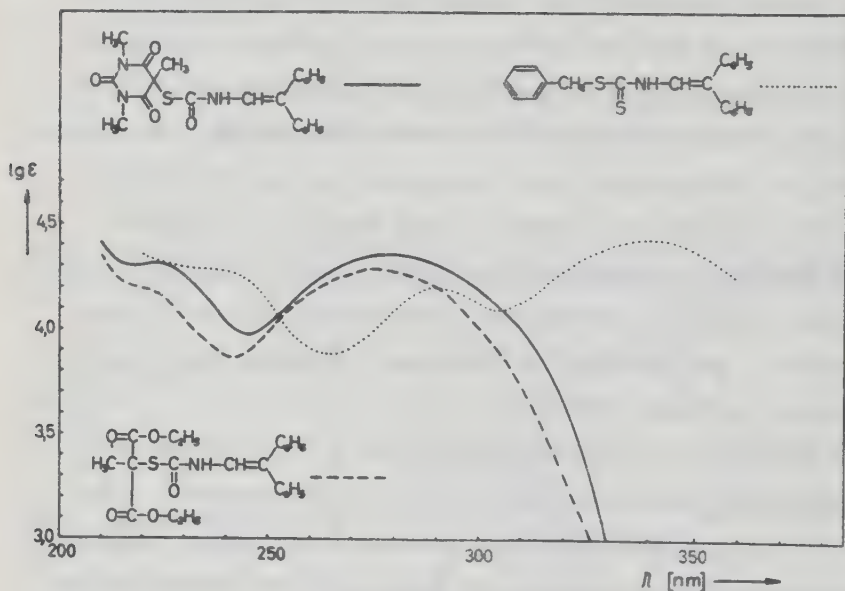
SUBSTANZ	MAX. [nm]	SUBSTANZ	MAX. [nm]
A 	275	F 	275
B 	280	G 	277
C 	277	H 	289, 339
D 	310	J 	290, 340
E 	289		

Tab. 5 Maxima aus UV-Spektren von Enamiden

⁶²⁾ Dissertation B.S. Nagar, Reaktionen von Arylacetaldehyden mit Säureamiden, Marburg 1963

Aus dem Spektrum der Verbindung A erkennt man, daß das Kondensationsprodukt mit Urethan bei 270 nm absorbiert. Da Verbindung B fast bei der gleichen Wellenlänge absorbiert, ist es wahrscheinlich, daß A in der Enamidform und nicht in der tautomeren Azomethinstruktur vorliegt. Ist in α -Stellung zur Äthengruppe nicht Sauerstoff sondern Stickstoff, so wird dadurch das Spektrum nicht wesentlich verändert. Der Austausch des Carbonylsauerstoffs durch Schwefel dagegen führt zu einer bathochromen Verschiebung; dies kann durch Vergleich der Spektren der Harnstoff- und der Thioharnstoff-derivate gezeigt werden.

Die Spektren der Thiolurethanderivate E bis G zeigen erwartungsgemäß, daß auch die Einführung eines Schwefels in α -Stellung zur Äthengruppe das Spektrum nicht stark verändert. Die Kondensationsprodukte des Dithiourethans dagegen zeigen wiederum bathochrom verschobene Maxima.



Tab. 6 UV-Spektren von Kondensationsprodukten aus Thiolurethanen und Diphenylacetaldehyd

14.2. IR-Spektren

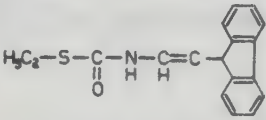
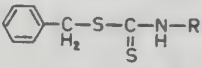
Die aus Diphenylacetaldehyd und Thiolurethanen hergestellten Enamide zeigen eine NH-Bande zwischen 3290 und 3240 cm^{-1} , die C=C-Doppelbindung absorbiert im Bereich von 1640 bis 1630 cm^{-1} und die Amidbande I befindet sich zwischen 1680 und 1650 cm^{-1} .

Urethanenamide zeigen die NH-Bande bei kleineren Wellenlängen, z.B. 1,1-Diphenyl-2-carbamidsäureäthylesteräthen bei 3350 cm^{-1} 62). Die C=C-Valenzschwingung zeigt bei Derivaten des Urethans und des Thiolurethans gleiche Wellenlängen. Die Amidbande I der Thiolurethanenamide ist jedoch langwel-

liger als die der Urethanenamide. Die gleiche Verschiebung wurde auch bei den primären Thiolurethanen und Urethanen beobachtet (siehe Abschnitt 9.2.).

In der Tabelle habe ich die charakteristischen Banden einiger Enamide zusammengetragen.

SUBSTANZ NR.	STRUKTURFORMEL $R = CH=C(-C_6H_5)_2$	NH-BANDE	C=C VALENZSCHW.	C=O-BANDE (AMID I)
	$H_3C_2-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\underset{\underset{H}{ }}{N}-R$	3350	1635	1720
	$H_2N-\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}-\underset{\underset{H}{ }}{N}-R$	3200	1640	1255 (C=S-BD.)
43a	$H_3C_2-S-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\underset{\underset{H}{ }}{N}-R$	3260	1640	1650
42	$H_3C_4-S-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\underset{\underset{H}{ }}{N}-R$	3260	1630	1650
41	$(H_3C_4-S-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\underset{\underset{H}{ }}{N})_2CH-\text{C}_6\text{H}_5$	3260	—	1655
43b	$\text{C}_6\text{H}_5-S-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\underset{\underset{H}{ }}{N}-R$	3240	1630	1660
44	$\begin{array}{c} O=C-O-C_2H_5 \\ \\ H_3C-C-S-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\underset{\underset{H}{ }}{N}-R \\ \\ O=C-O-C_2H_5 \end{array}$	3270	1635	1650
45	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ N \\ \\ O \\ \\ N \\ \\ CH_3 \end{array} \begin{array}{c} O \\ \diagup \\ C \\ \diagdown \\ O \end{array} \begin{array}{c} CH_3 \\ \\ S-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\underset{\underset{H}{ }}{N}-R \end{array}$	3290	1640	1670
46	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-N-N-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \\ O \quad O \\ \quad \\ H_3C_4-S-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\underset{\underset{H}{ }}{N}-R \end{array}$	3270	1630	1680

SUBSTANZ NR.	STRUKTURFORMEL $R = CH=C(C_6H_5)_2$	NH-BANDE	C=C VALENZSCHW.	C=O -BANDE (AMID D)
47		3250	1630	1660
48a.	$H_3C_2-S-\overset{\overset{ }{O}}{\underset{\underset{S}{ }}{C}}-N-H-R$	3330	1635	1255 (C=S -BD.)
48b		3200	1615	1265 (C=S -BD.)
49	4-Phenylisocarbostyryl	3160	1640	1660

Tab. 7 Charakteristische Banden aus IR-Spektren
von Enamiden

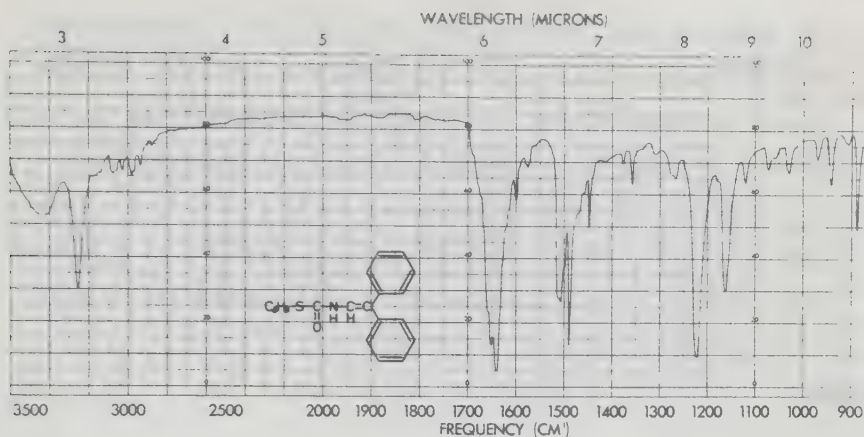


Abb. 30 IR-Spektrum von Substanz 43a

Im IR-Spektrum von 43a erkennt man eine scharfe NH-Bande bei 3266 cm^{-1} , aromatische und aliphatische CH-Bindungen absorbieren um 3000 cm^{-1} , bei 1650 cm^{-1} das Säureamidcarbonyl, bei 1640 cm^{-1} die C=C-Valenzschwingung und Aromatenbanden sind bei 1600 und 760 cm^{-1} zu finden.

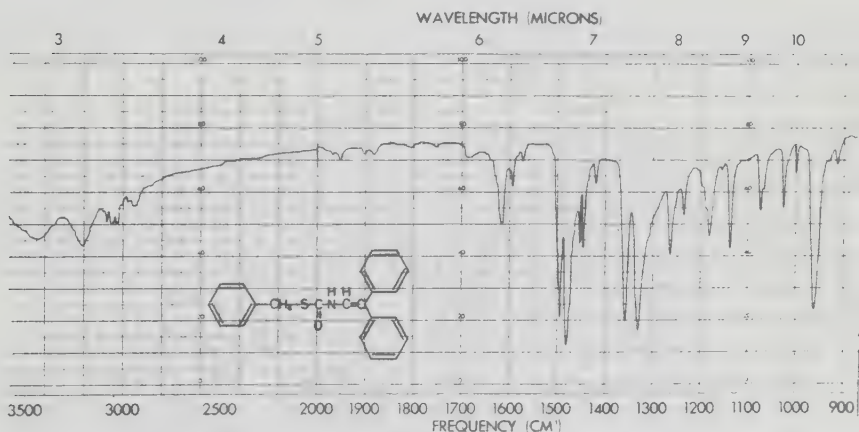


Abb. 31 IR-Spektrum von 43b

Das Spektrum des Kondensationsproduktes eines aromatischen Thiolurethans (Nr.43b) ist nur wenig vom Spektrum der Substanz 43a unterschieden, es fehlen die aliphatischen CH-Banden, und die Amid-I-Bande ist etwas intensiver.

Auch die Spektren der Verbindungen 44 bis 46 zeigen unverändert die NH- und die C=C-Bande, im Carbonylbereich treten durch die im Thioalkohol-Rest noch vorhandenen Amid- oder Ester-carbonyle noch weitere Banden auf.

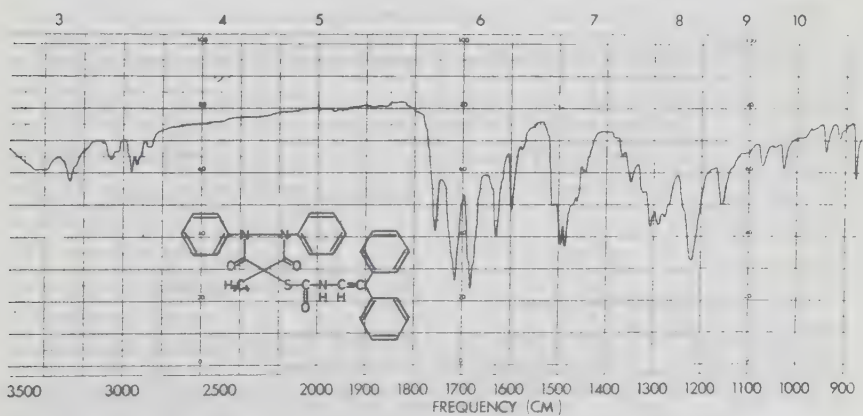
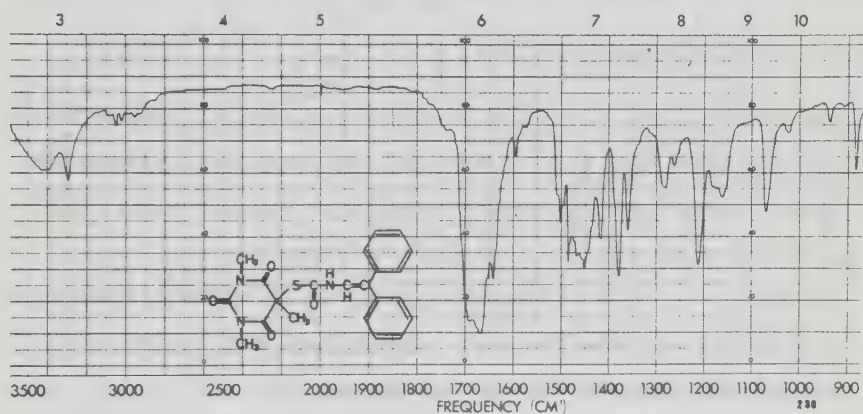
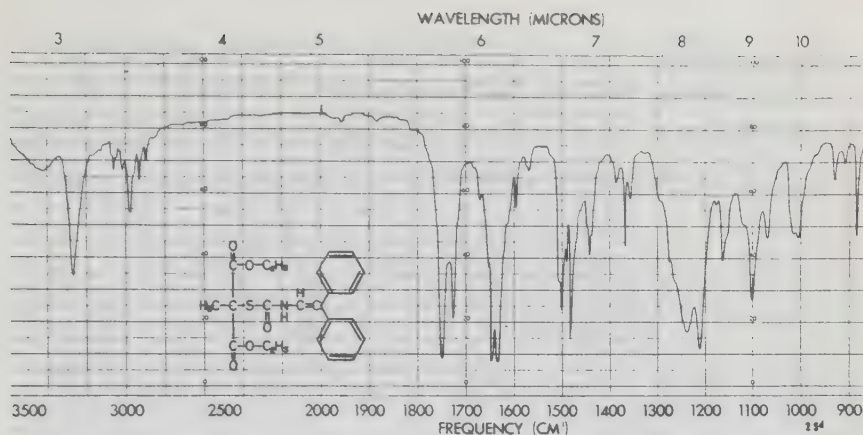


Abb. 32 IR-Spektren der Substanzen 44, 45 und 46

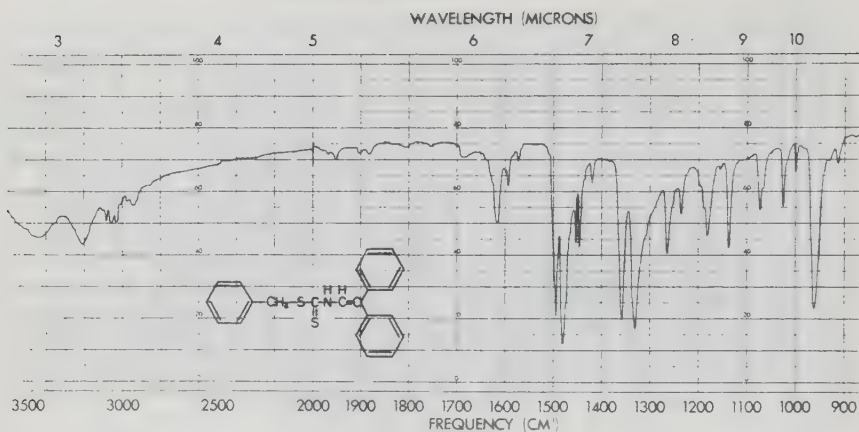


Abb. 33 IR-Spektrum von 48b

Das Spektrum des Kondensationsproduktes eines Dithiourethans mit Diphenylacetaldehyd (Substanz 48) zeigt eine breite NH-Bande, etwas nach größeren Wellenlängen verschoben; in der gleichen Weise ist die Lage der C=C-Doppelbindungsbande verändert. Da eine Carbonylgruppe nicht im Molekül vorhanden ist, fehlt auch die Bande im Carbonylbereich. Die Thiocarbonylschwingung absorbiert dagegen bei 1265 cm^{-1} .

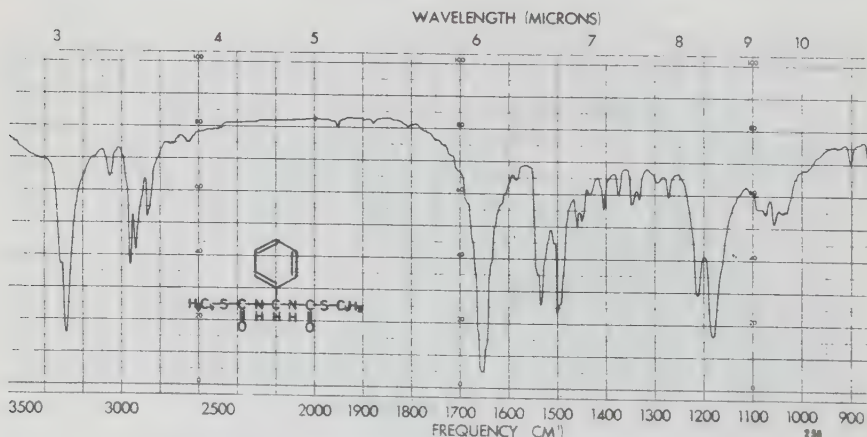


Abb. 34 IR-Spektrum von 41

Das Spektrum von 41 zeigt die NH-Bande, wie erwartet, ebenfalls bei 3260 cm^{-1} , auch die Säureamidbande erscheint bei 1655 cm^{-1} , eine C=C-Doppelbindung ist im Molekül nicht vorhanden, daher fehlt auch die Bande bei ca. 1635 cm^{-1} .

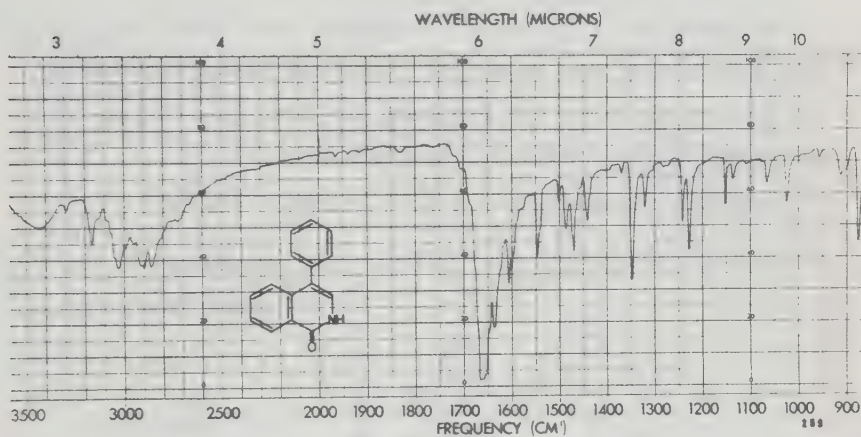


Abb. 35 IR-Spektrum von 4-Phenylisocarbostyryl

Im Phenylisocarbostyrylmolekül kommt sowohl eine primäre Amidgruppe als auch eine Doppelbindung in α -Stellung zu zwei aromatischen Ringen vor, die Verbindung ist als ein cyclisches Enamid anzusehen. Im Spektrum erscheinen erwartungsgemäß die C=C-Doppelbindungsbande bei 1640 cm^{-1} und die Carbonylbande bei 1660 cm^{-1} ; die NH-Bande ist nach größeren Wellenlängen verschoben bei 3160 cm^{-1} .

14.3. NMR-Spektren

Das NMR-Spektrum der Substanz 45 zeigt die Protonen der C-Methylgruppe als Singulett bei fast der gleichen Feldstärke an, wie dies die entsprechenden Protonen des Trimethyl-

barbiturylthiolurethans tun. Die beiden N-Methylgruppen wurden durch ein Singulett bei 3,4 ppm signalisiert. Die Protonen der beiden Phenylringe und des Äthylens geben sich durch ein Multiplett bei 7,25 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 24 Hz zu erkennen.

Im Spektrum der Verbindung 48 erkennt man ebenfalls bei 7,25 ein Multiplett, das auch hier durch die Integralshöhe anzeigt, daß es durch die Protonen der drei Benzolringe und der Methingruppe gemeinsam gebildet wird.

Die Methylenprotonen absorbieren bei 4,55 ppm.

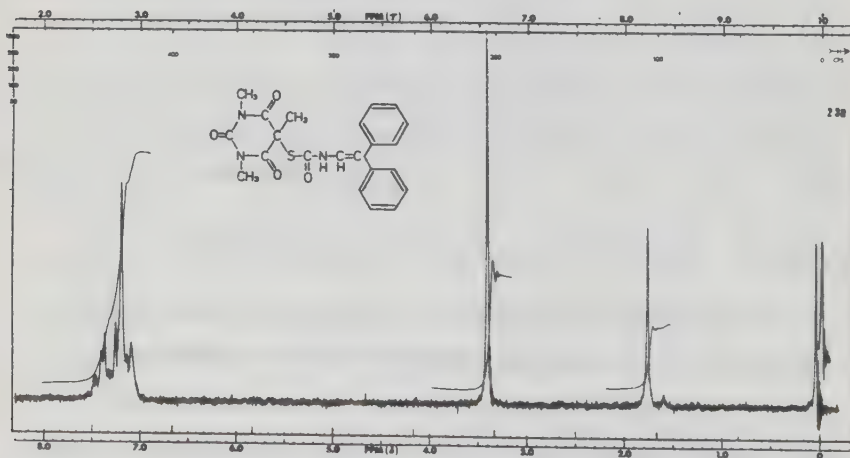


Abb. 36 NMR-Spektrum von 45

15. Pharmakologische Untersuchungen 63)

Die pharmakologischen Untersuchungen der 1,3-Dimethyl-5-äthyl-5-thiocyanbarbitursäure (10 b) und des 1,3-Dimethyl-5-äthylbarbiturylthiolumurethans (37 b) zeigten folgendes:

Versuch	ED ₅₀ in mg/kg i.p.	
	37b	10 b
Akute Toxizität		
Maus i.p. LD ₅₀	1095(912-1310)	90
Cardiazolkrampf	> 640	> 80
Potenzierung einer nichtnarkotischen Dosis Evipan		
30`)	ca. 420	ca. 40
60`) Vorbehandlung	ca. 640	ca. 30
Pervitin-Antagonismus (Motilität)		
	ca. 310	ca. 35
Drehstab	> 640	ca. 80

Tab. 8 Zusammenfassung der Ergebnisse der pharmakologischen Prüfungen

63) Für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen möchte ich der Firma Schering danken, insbesondere Herrn Dr. Gibian und Herrn Dr. Hocks.

Minimale totale Wachstumshemm-
dosis in γ /ml

	37b	10b
1. E.coli	>100	>100
2. Staph.p.aureus	< 10	>100
3. Klebs.pneum.	>100	>100
4. Proteus vulg.	>100	>100
5. Pseudom.aerug.	>100	>100
6. Mycobact.tuberc.	>100	>100
7. Mycobact.avium	>100	>100
8. Mycobact.battey	>100	>100
9. Mycobact.kansaii	>100	>100
10. Candida alb.	< 50	>100
11. Microsp.gyp.	< 25	>100
12. Trich.ment.	< 25	>100
13. Epidermat.flocc.	< 10	>100
14. Asp.fum.	>100	>100
15. Trichom.foetus	>100	>100
16. Trichom.vaginalis	>100	>100
17. Amoeba histolytica	>100	>100

Tab. 9 Zusammenfassung der Ergebnisse der mikrobiologischen Prüfungen

Die Versuche zeigen, daß die Substanz 10b nach i.p. Applikation sehr giftig ist, die Substanz 37b dagegen nur eine geringe Giftwirkung zeigt. Beide Verbindungen (insbesondere 10b) haben eine schwache Hemmwirkung gegenüber Pervitin und verstärken die Wirkung von Evipan. Diese beiden Effekte sprechen für Angriffspunkte, wie sie auch von anderen Barbi-

turaten (z.B. Luminal) her bekannt sind, obwohl bei der Toxizitätsprüfung der untersuchten Verbindungen selbst keine hypnotischen oder hypnosedativen Eigenschaften erkannt wurden.

Der mikrobiologische Test zeigt, daß das Rhodanid 10b keine wesentliche Hemmwirkung auf das Wachstum der getesteten Kulturen aufweist. Das Thiolurethan 37b bewirkt eine deutliche Hemmung des Wachstums von Staphylokokken und Pilzen.

16. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über die Darstellung und die Reaktionsfähigkeit der α -Thiocyansäureester und α -Thiolurethane von β -Dicarbonylverbindungen berichtet.

Die Thiocyansäureester lassen sich aus den entsprechenden Bromiden oder aus den CH-aciden Verbindungen direkt in guten Ausbeuten darstellen. Es konnte gezeigt werden, daß diese Thiocyansäureester als Oxydationsmittel - möglicherweise unter Abspaltung von Rhodan-Kationen - reagieren.

Aus den Rhodanid-Derivaten lassen sich durch Wasseranlagerung primäre Thiolurethane synthetisieren. Sowohl diese Thiolurethane als auch primäre Dithiourethane kondensierten mit Arylacetaldehyden unter Bildung von Enamiden.

Die optischen Eigenschaften (UV-, IR-, NMR-Spektren) der beschriebenen Verbindungen wurden gemessen und diskutiert.

Die pharmakologischen Untersuchungen einer Thiocyanbarbitursäure und eines Barbiturylthiolurethans ergaben, daß diese Verbindungen offensichtlich die gleichen Angriffspunkte wie bekannte Barbiturate (z.B. Luminal) haben, ohne hypnotisch oder sedativ zu wirken. Das Thiolurethan zeigte Hemmwirkung bei Fungi und Staphylokokken.

Praktischer Teil

<u>Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils</u>	<u>Seite</u>
Allgemeine Angaben	82
Diphenylacetatdehyd	83
9-Formylfluoren	83
1,3-Dimethylbarbitursäure	83
1,3,5-Trialkylbarbitursäuren	84
1,3,5-Triphenylbarbitursäure	84
1,2-Diphenyl-3,5-dioxypyrazolidin	84
4-aryl- und 4-alkylsubstituierte Diphenyl- dioxypyrazolidine	85
Rhodanierung von	
--- Äthylmalonsäurediäthylester (3b)	85
--- 1,3-Dimethyl-5-alkylbarbitursäuren (10a-d)	88
--- 1,3-Dimethyl-5-phenylbarbitursäure (10e)	89
--- 1,3,5-Trialkyl-2-thiobarbitursäuren (10f und 14)	90
--- 1,3-Diphenyl-5-alkylbarbitursäuren (16a-d)	90
--- 4-Iminobarbitursäuren (24a und b)	91
--- 1,2-Diphenyldioxypyrazolidinen (29a-e)	91
--- 2-Phenylindandion (32)	93
--- 1,3-Dimethylbarbitursäure (22)	93
--- 1,3,5-Trialkylbarbitursäuren in Dimethylformamid (10a-d)	94
Umsetzungen der 1,3,5-Trialkyl-5-rhodanbarbitursäuren	
--- mit wässriger Natriumhydroxydlösung	96
--- mit Schwefelwasserstoff	97
--- mit Resorcin	97
Bromierung von	
--- 1,3-Dimethyl-5-isopropylbarbitursäure (5)	86

	<u>Seite</u>
--- 1,3,5-Triäthylbarbitursäure (12)	86
Umsetzungen der Rhodan- β -Dicarbonylverbindungen	
--- mit Natriumthiosulfat	98
--- mit Kaliumjodid	99
Darstellung von Thiolurethanen aus den Rhodaniden von	
--- Methylmalonsäurediäthylester (36)	100
--- 1,3-Dimethyl-4-iminobarbitursäure (38)	100
--- 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-butylpyrazolidin (39)	100
--- 1,3-Dimethyl-5-alkylbarbitursäuren (37a-d)	101
--- 1,3-Dimethyl-5-phenylbarbitursäure (37e)	101
Umsetzungen der Barbiturylthiolurethane mit	
--- wässriger Natriumhydroxydlösung	102
--- Ammoniak	102
--- Salzsäure	102
--- Xanthydrol (40)	102
--- Piperidin und Formaldehyd	103
--- Eisessig	103
--- Polyphosphorsäure	104
--- Säure (in Chloroform) am Wasserabscheider	104
Darstellung der Xanthyl-Derivate einiger	105
Barbitursäuren	
Umsetzungen von Diphenylacetaldehyd mit	
--- Butylthiolurethan (42)	108
--- Äthylthiolurethan (43a)	108
--- Phenylthiolurethan (43b)	108
--- dem Thiolurethan des Äthylmalonsäure- diäthylesters (44)	108
--- 1,3,5-Trimethylbarbiturylthiolurethan (45)	108
--- dem Thiolurethan des 1,2-Diphenyl-3,5-	

	<u>Seite</u>
dioxo-4-butylpyrazolidins (46)	109
--- Äthylthiourethan (48a)	109
--- Benzylthiourethan (48b)	109
Umsetzung von 9-Formylfluoren mit	
Äthylthiourethan (47)	109
Umsetzung von Benzaldehyd mit Butylthiourethan (41)	110
Darstellung von 4-Phenylisocarbostyryl	111

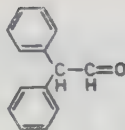
Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte wurden mit einem Lindströmgerät bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Aufnahme der UV-Spektren erfolgte mit einem Zeiss-Photometer M4 QII in Methanol als Lösungsmittel. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektralphotometer 421 in Kaliumbromid gemessen.

Die NMR-Spektren wurden mit dem Varian S60 - Gerät in deuteriertem Chloroform als Lösungsmittel aufgenommen, wenn anderes nicht erwähnt wird (Tetramethylsilan als innerer Standard).

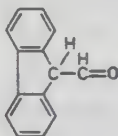
Die Molekulargewichte wurden mit einem Mechrolab Vapor Pressure Osmometer 301A bestimmt.

Diphenylacetaldehyd



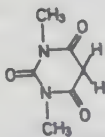
Diphenylacetaldehyd wurde nach einer von Danilow und Venus-Danilova beschriebenen, von Nagar veränderten Methode dargestellt ⁶⁴⁾.

9-Formylfluoren



9-Formylfluoren wurde durch Claisen Kondensation von Fluoren und Ameisensäureäthylester dargestellt ⁶⁵⁾.

1,3-Dimethylbarbitursäure



1,3-Dimethylbarbitursäure wurde in Analogie zur Darstellung der Barbitursäure ⁶⁶⁾ aus Dimethylharnstoff und Malonsäurediäthylester mit Natrium in Methanol dargestellt und aus

⁶⁴⁾ S. Danilow, E. Venus-Danilova, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 1041 (1926)

B.S. Nagar, Dissertation, Marburg 1963

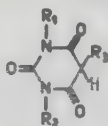
⁶⁵⁾ J. Von, E.C. Wagner, J. org. Chemistry 2, 155 (1944)

⁶⁶⁾ J.B. Dickey, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 60 (1950)

Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 70%; Fp. 123°

1,3,5-alkyl-oder arylsubstituierten Barbitursäuren



Die Darstellung trialkylierter Barbitursäuren wurde u.a. von amerikanischen Autoren ⁶⁷⁾ beschrieben. Ich habe diese Vorschrift in der Weise geändert, daß ich den Malonester mit dem substituierten Harnstoff und Natrium ohne Alkoholzusatz erhitzt habe. Nach dieser Methode gelang auch die Darstellung der Triphenylbarbitursäure (15d).

15d farblose Kristallnadeln aus Äthanol

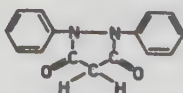
Fp. 266°, Ausbeute 15%

$C_{22}H_{16}N_2O_3$ ber.: C = 74,12 H = 4,53 N = 7,86

(356,4) gef.: C = 73,56 H = 4,39 N = 7,89

MG gef.: 344 (Aceton)

1,2-Diphenyldioxopyrazolidin

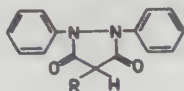


1,2-Diphenyldioxopyrazolidin wurde nach Vorschrift von Ruhkopf aus Hydrazobenzol und Malonsäurediäthylester dargestellt ⁶⁸⁾.

67) A.C. Cope, D. Heyl, D. Peck, C. Eide, A. Arroyo, J. Am. chem. Soc. 63,356 (1941)

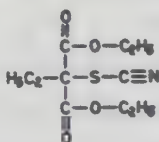
68) H. Ruhkopf, Ber. dtsch. chem. Ges. 73,820 (1940)

4-Aryl- oder 4-alkylsubstituierte Diphenyldioxopyrazolidine



4-Substituierte Diphenyldioxopyrazolidine können nach einem Patent der J.R. Geigy AG durch Kondensation von substituierten Malonester und Hydrazobenzol mit Natrium ohne Zusatz von Alkohol dargestellt werden ⁶⁹⁾.

Darstellung von α -Thiocyan- α -Äthylmalonsäurediäthylester (3b)



Zu 0,2 Mol Äthylmalonsäurediäthylester wurden langsam unter Rühren 0,4 Mol Brom zugetropft. Es wurde solange erwärmt, bis alles Brom verbraucht war (Entfärbung). Durch die erkaltete Reaktionslösung wurde zum Entfernen des gebildeten Bromwasserstoffs Luft geleitet. Die Flüssigkeit wurde dann im Vakuum destilliert.

Sdp. von Bromäthylmalonsäurediäthylester (2b): 125° (17 Torr)
20,0 g Bromäthylmalonsäurediäthylester (2b) und 30,0 g Kaliumrhodanid wurden ohne Lösungsmittel 60 Minuten am Rückflußkühler erhitzt.

Der α -Thiocyan- α -äthylmalonsäurediäthylester (3b) destillierte bei 140° und 15 Torr.

3b fast farblose Flüssigkeit; Ausbeute 50% d. Th.

⁶⁹⁾ Schw. Pat. 267222 (1948), C.A. 45,4269h (1951)

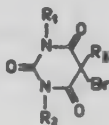
$C_{10}H_{15}NO_4S$ (245,3)

ber.: C = 48,96 H = 6,16 N = 5,71 S = 13,07

gef.: C = 48,64 H = 6,31 N = 5,63 S = 12,65

MG gef.: 243 (Aceton)

5-Brombarbitursäuren



0,02 Mol. 1,3-Dimethyl-5-alkylbarbitursäure wurden in 15 ml Eisessig gelöst und 1 ml Brom in 10 ml Eisessig wurden langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde erwärmt, bis die braune Farbe des Broms verschwunden war. Nach dem Erkalten wurde die Brombarbitursäure aus dem Reaktionsgemisch mit Wasser ausgefällt. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

$R_1; R_2; R_3 = CH_3$ $C_7H_9N_2O_3Br$ (249,1)

farblose Kristalle aus Äthanol, Schmp. $118^{\circ}C$, Ausbeute 85%

ber. C = 33,75% H = 3,64% Br = 32,08% N = 11,25%

gef. C = 34,46% H = 3,78% Br = 32,45% N = 11,19%

$R_1; R_2 = CH_3$ $R_3 = i-C_3H_7$ $C_9H_{13}N_2O_3Br$ (277,1)

farblose Kristalle aus verd. Äthanol, Schmp. 50° , Ausbeute 80%

ber. C = 39,01% H = 4,73% Br = 28,84% N = 10,09%

gef. C = 39,15% H = 4,96% Br = 28,38% N = 10,02%

0,05 Mol Triäthylbarbitursäure wurden in Wasser unter Rühren mit 0,1 Mol Brom versetzt. Die Lösung wird erwärmt, bis alles Brom verbraucht ist. Nach dem Abkühlen im Eisschrank fällt die 1,3,5-Trimethylbrombarbitursäure (11) aus.

$R_1; R_2; R_3 = C_2H_5$

farblose Kristalle aus Äthanol, Schmp. $40^{\circ}C$, Ausbeute 85%
ber. C = 41,25% H = 5,19% Br = 27,45% N = 9,62%
gef. C = 41,11% H = 5,16% Br = 27,79% N = 10,19%

Umsetzungen der 1,3-Dimethyl-5-isopropyl-5-brombarbitursäure (5)

a) mit Kaliumrhodamid

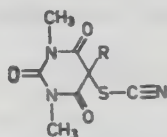
0,01 Mol 1,3-Dimethyl-5-isopropyl-5-brombarbitursäure (5) und 3,0 g Kaliumrhodanid wurden in 30 ml Methanol 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Verdünnen der Reaktionslösung mit Wasser bildete sich eine farblose Substanz; Schmp. 76° (verd. Äthanol). Mischschmelzpunkt mit der Substanz 10c: keine Depression; die IR-Spektren der Verbindungen 6 und 10c sind identisch.

b) mit Thioharnstoff

0,01 Mol 1,3-Dimethyl-5-isopropyl-5-brombarbitursäure (5) wurden mit 2,0 g Thioharnstoff in 50 ml Wasser eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten der Reaktionslösung entstand ein Niederschlag.
Schmp. 109° (Wasser); Mischschmelzpunkt mit Substanz 4: keine Depression.

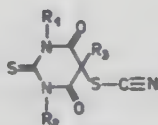
Rhodanierung von β -Dicarbonylverbindungen

0,02 Mol der CH-aciden Verbindung wurden mit 0,05 Mol Ammoniumrhodanid in 30 ml Eisessig gelöst und unter Rühren und Kühlen der Reaktionsmischung wurden 0,04 Mol Brom, in 10 ml Eisessig gelöst, innerhalb 30 Minuten zugetropft. Nach weiteren 5 Minuten wurde das Gemisch in 200 ml Wasser gegossen, der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.



Substanz	Eigenschaften	Analysen %			
Summenformel	Ausbeute	ber.:			
(Mol.-Gew.)	(in % d. Th.)	gef.:			
		C	H	N	S
10a	farbl. Kristalle	42,30	4,00	18,49	14,11
R=CH ₃	(verd. Äthanol)	42,15	3,93	18,58	13,95
C ₈ H ₉ N ₃ O ₃ S	106°				
(227,3)	79%				
MG. gef. 216 (Aceton)					
10b	farbl. Kristalle	44,80	4,60	17,42	13,29
R=C ₂ H ₅	(Methanol)	44,74	4,37	17,44	13,21
C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	81°				
(241,3)	87%				
MG. gef. 240 (Aceton)					

Substanz	Eigenschaften	Analysen %			
Summenformel	Ausbeute	ber.:			
(Mol.-Gew.)	(in % d. Th.)	gef.:			
		C	H	N	S
10c	farbl. Kristalle	47,05	5,13	16,46	12,56
R=i-C ₃ H ₇	(verd. Alkohol)	46,98	5,36	16,66	12,71
C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	76°				
(255,3)	70%				
		MG. gef. 240 (Aceton)			
10d	farbl. Kristalle	49,05	5,61	15,60	11,91
R=n-C ₄ H ₉	(verd. Alkohol)	49,26	5,36	15,84	11,91
C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	65°				
(269,3)	56%				
10e	farbl. Kristalle	54,16	3,50	14,58	11,12
R=C ₆ H ₅	(verd. Äthanol)	54,23	3,88	14,49	10,78
	128° (Zers.)				
	76%				
		MG. gef. 281 (Aceton)			

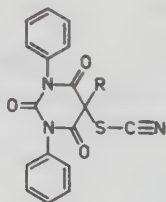


Substanz	Eigenschaften	Analysen %			
Summenformel	Ausbeute	ber.:			
(Mol.-Gew.)	(in % d. Th.)	gef.:			
		C	H	N	S
14	gelbe Kristalle	46,29	5,30	14,72	22,47
$R_1; R_2; R_3 = C_2H_5$ (aus Äthanol)		46,70	4,93	14,73	21,78
$C_{11}H_{15}N_3O_2S_2$	86°				
(285,4)	70%				
MG. gef. 291 (Chloroform)					

10f	gelbe Kristalle	44,26	4,83	15,49	23,63
$R_1; R_2 = CH_3$ (aus Äthanol)		44,50	4,96	16,15	22,57
$R_3 = i-C_3H_7$	60°				
$C_{10}H_{13}N_3O_2S_2$	35%				
(271,4)					

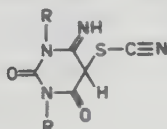
MG. gef. 273 (Aceton)

(Die Substanz muß mit Methylenchlorid aus der mit Wasser verdünnten Reaktionslösung extrahiert werden)



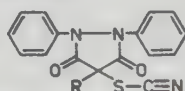
16a	farbl. Kristalle	61,53	3,73	11,96	9,13
$R = CH_3$ (Cyclohexan)		61,09	4,09	11,56	8,47
$C_{18}H_{13}N_3O_3S$	103°				
(351,4)	65%				

Substanz	Eigenschaften	Analysen %			
Summenformel	Ausbeute	ber.:			
(Mol.-Gew.)	(in % d. Th.)	geb.:			
		C	H	N	S
16b	farbl. Kristalle	62,45	4,14	11,50	8,77
R=C ₂ H ₅	(Isopropanol)	62,76	3,94	11,30	9,54
C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	102°				
(365,4)	75%	MG. gef. 320 (Aceton)			
16c	farbl. Kristalle	63,31	4,52	11,08	8,45
R=i-C ₃ H ₇	(Isopropanol)	63,63	4,56	11,13	8,85
C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	175°				
(379,4)	60%	MG. gef. 335 (Aceton)			
16d	farbl. Kristalle	66,82	3,66	10,16	7,76
R=C ₆ H ₅	(Isopropanol)	69,59	4,14	9,09	5,50
C ₂₃ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	186-188°				
(413,5)	70%	MG. gef. 404 (Aceton)			



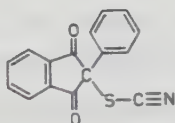
24a	farbl. Kristalle	31,09	2,61	29,00	16,60
R= H	(aus Wasser)	30,88	2,68	28,55	16,51
C ₅ H ₄ N ₄ O ₂ S	• 1/2 H ₂ O Zers. 300°				
(193,2)	65%				

Substanz	Eigenschaften	Analysen %			
Summenformel	Ausbeute	ber.:			
(Mol.-Gew.)	(in % d. Th.)	gef.:			
		C	H	N	S
24b	farbl. Kristalle	39,61	3,80	26,40	15,11
R=CH ₃	(aus Ameisensäure)	39,53	3,82	26,81	15,01
C ₇ H ₈ N ₄ O ₂ S	Zers. 200°				
(212,2)	70%				



29a	farbl. Kristalle	62,12	3,58	13,58	10,37
R=H	(aus Essigsäure)	62,00	3,80	13,54	10,17
C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	Zers. 150°				
(309,4)		MG. gef. 301 (Aceton)			
29b	farbl. Kristalle	63,14	4,05	13,00	9,92
R=CH ₃	(aus Isopropanol)	62,77	4,63	13,14	9,67
C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	120°				
(323,4)	70%				
29c	farbl. Kristalle	64,08	4,48	12,46	9,50
R=C ₂ H ₅	(aus verd. Äthanol)	64,19	4,50	12,40	9,55
C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	85°				
(337,4)	85%	MG. gef. 328 (Aceton)			

Substanz	Eigenschaften	Analysen %			
Summenformel	Ausbeute	ber.:			
(Mol.-Gew.)	(in % d. Th.)	gef.:			
		C	H	N	S
29d	farbl. Kristalle	64,93	4,88	11,96	9,13
R=i-C ₃ H ₇	(aus verd. Äthanol)	64,73	4,78	11,84	9,13
C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	108°				
(351,4)	80%	MG. gef.	340	(Aceton)	
29e	farbl. Kristalle	65,73	5,24	11,50	8,77
R=n-C ₄ H ₉	(aus verd. Äthanol)	65,95	5,34	11,34	8,80
C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	79°				
(365,4)	85%	MG. gef.	351	(Aceton)	



32	farbl. Kristalle	68,80	3,25	5,02	11,48
C ₁₆ H ₉ NO ₂ S	(verd. Äthanol)	69,15	3,39	4,89	12,14
(279,3)	126°				
	40%	MG. gef.	283	(Aceton)	

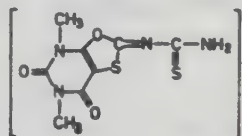
Rhodanierung von 1,3-Dimethylbarbitursäure

0,1 Mol Dimethylbarbitursäure wurde in 200 ml wasserfreiem Dioxan gelöst. Zu dieser Lösung wurden 0,2 Mol Dirhodan (aus Bleirhodanid und Brom) in 200 ml wasserfreiem Dioxan

gegeben. Nach 3 Tagen wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt und durch Umkristallisieren aus Diocan gereinigt.

Die gelben Nadeln wurden bei 140°C im Vakuum über Phosphor-pentoxid getrocknet.

Zers. $> 240^{\circ}\text{C}$; Ausbeute 30% d. Th.



18

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ (272,3)

ber.: C = 35,29 H = 2,96 N = 20,58 S = 23,55

gef.: C = 35,14 H = 3,08 N = 20,57 S = 23,10

MG gef.: 258 (Aceton)

Durch Erhitzen der Substanz 18 in Wasser und Umkristallisieren des Rückstandes aus Äthanol entstand die farblose Verbindung 19.

19

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (290,3)

farblose Nadeln; Zers. $> 240^{\circ}$, Ausbeute 60% d. Th.

Ber.: C = 33,10 H = 3,47 N = 19,30 S = 22,09

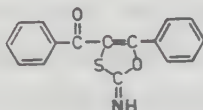
gef.: C = 33,26 H = 3,35 N = 19,63 S = 20,70

Rhodanierung von Barbitursäuren mit Natriumrhodanid und Brom in Dimethylformamid

0,02 Mol 1,3,5-Trialkylbarbitursäure und 5,0 g Natriumrhodanid werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst. Zu dieser

Lösung werden 1 ml Brom in 5 ml Dimethylformamid unter Kühlen und Rühren zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen und der gebildete Niederschlag abfiltriert und aus verdünntem Äthanol umkristallisiert. Die Rhodanbarbitursäuren sind identisch mit den durch direkte Rhodanierung in Eisessig dargestellten Verbindungen 10a bis d, die Ausbeuten sind unverändert gut.

Umsetzung von Dibenzoylbrommethan mit Kaliumrhodanid (35)



10,0 g Kaliumrhodanid wurden mit 50 ml Methanol 5 Minuten am Rückfluß erhitzt. Zum Reaktionsgemisch wurden 7,6 g Bromdibenzoylmethan gegeben; dann wurde das Gemisch weitere 15 Minuten erhitzt und nach dem Abkühlen in 200 ml Wasser gegeben. Die Lösung wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchlorid-Extrakt wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des organischen Lösungsmittels wurde eine gelbe Substanz erhalten, welche in Chloroform gelöst und mit Petroläther ausgefällt die Verbindung 35 ergab.

Gelbe amorphe Substanz, Zers. $> 150^{\circ}$

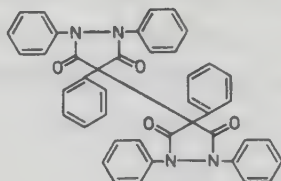
Ausbeute: 5% d. Th.

C₁₆H₁₁NO₂S (281,3)

ber.: C = 68,31 H = 3,91 N = 4,98 S = 11,40

gef.: C = 66,53 H = 4,08 N = 5,30 S = 12,47

Umsetzung von Triphenyldioxopyrazolidin mit Brom und
Ammoniumrhodanid



Zu einer Lösung von 0,01 Mol Triphenyldioxophyrazolidin und 2,0 g Ammoniumrhodanid in Eisessig wurde eine Lösung von 0,02 Mol Brom in Eisessig unter Rühren und Kühlen zuge-
tropft. Nach 30 Minuten wurde die Reaktionslösung in 200 ml
Wasser gegeben. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert
und aus verd. Äthanol umkristallisiert. Die entstandenen
farblosen Kristalle schwinden ab 70°.

30

$C_{42}H_{30}N_2O_2$

ber.: N = 8,56

(654,7)

gef.: N = 8,93

MG gef.: 591 (Aceton

Umsetzung der 1,3,5-Trialkyl-5-rhodanbarbitursäuren

a) mit wässriger Natriumhydroxydlösung

2,0 g 1,3-Dimethyl-5-isopropyl-5-rhodanbarbitursäure (10c),
10 ml 10proz. Natronlauge und 10 ml Äthanol wurden am Rück-
fluß 3 Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung
mit 100 ml Wasser versetzt und mit Salzsäure angesäuert. Der
gebildete Niederschlag schmolz nach Umkristallisation aus
Äthanol bei 109°. Der Mischschmelzpunkt mit Substanz 9c

zeigte keine Depression.

Die saure Lösung zeigte nach Zusatz von Eisen (III)-chloridlösung eine rote Färbung, welche mit Äther extrahiert werden konnte.

Sofort nach dem Ansäuern wurde in das Reaktionsgefäß ein Filterpapierstreifen eingehängt, der mit Benzidinlösung und Kupfer(II)-acetatlösung getränkt war. Es entstand eine Blaufärbung.

Noch vor dem Ansäuern wurde die Reaktionslösung mit Eisen-(II)-sulfat erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit Salzsäure angesäuert, es entstand ein blauer Niederschlag.

Die alkalische Lösung wurde mit Essigsäure bis zur schwach alkalischen Reaktion abgestumpft, mit dem gleichen Volumen konz. Zinksulfatlösung, einigen Tropfen Natrium-cyanonitrosylferratlösung und 2 Tropfen Kaliumcyanoferrat(II)-Lösung geschüttelt. Es entstand eine erdbeerrote Fällung.

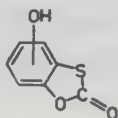
b) mit Schwefelwasserstoff

3,0 g 1,3-Dimethyl-5-isopropyl-5-rhodanbarbitursäure(10c) wurden in 25 ml Pyridin gelöst. Durch die Lösung wurde innerhalb von 2 Stunden Schwefelwasserstoff geleitet. Es entstand ein Niederschlag, der nach dem Waschen mit Alkohol und Trocknen einen Schmp. von 118° zeigte. Die Lösung in Piperidin wurde beim Erwärmen rot.

c) mit Resorcin

0,01 Mol 1,3-Dimethyl-5-äthyl-5-rhodanbarbitursäure (10b) und 0,01 Mol Resorcin wurden in 50 ml wasserfreiem Äther gelöst, 1 g wasserfreies Zinkchlorid wurde hinzugefügt und

das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung mit Chlorwasserstoff gesättigt. Nach 24 Stunden wurde zu dem Gemisch Eis hinzugegeben, der Äther abgedampft und der gebildete Niederschlag abfiltriert und aus verd. Salzsäure umkristallisiert.



Schmp.: 156° , Mischschmp. mit Substanz 20 : 156°

ber.: C = 49,99 H = 2,40 S = 19,07

gef.: C = 49,74 H = 2,34 S = 18,55

$C_7H_4O_3S$

(168,2) MG gef.: 168 (Aceton)

Umsetzung von Rhodan- β -dicarbonylverbindungen

a) mit Natriumthiosulfat

0,001 Mol des Rhodanderivates wurden in 30 ml warmem Äthanol gelöst und mit 30 ml 0,1n-Natriumthiosulfatlösung und 30 ml Wasser versetzt und für 15 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden 5 ml Salzsäure zugegeben und der Überschuß an Thiosulfat wurde mit 0,1n-Jodlösung zurücktitriert (mit Stärke als Indikator).

Rhodan-Derivat	Verbrauch an 0,1n-Thiosulfatlösung für 0,001 Mol Rhodan-Derivat
3a	10,03 ml
10c	19,99 ml
29c	19,4 ml

Rhodan-Derivat	Verbrauch an 0,1n-Thiosulfatlösung für 0,001 Mol Rhodan-Derivat
10e	17,6 ml
32	17,4 ml

Nach der Umsetzung der Verbindung 10c konnte aus der austitrierten Lösung mit Methylenchlorid 1,3-Dimethyl-5-isopropylbarbitursäure extrahiert werden.

Schmp. 109° ; Mischschmelzpunkt mit 9c : 109°

b) mit Kaliumjodid

0,001 Mol des Rhodanderivates wurden in 30 ml Alkohol gelöst und mit 2,0 g Kaliumjodid in 50 ml Wasser versetzt. Die Lösung wurde 30 Minuten im Dunkeln aufbewahrt. Dann wurden 5 ml Salzsäure zugegeben und das entstandene Jod wurde mit 0,1n-Natriumthiosulfatlösung titriert.

Rhodan-Derivat	Verbrauch an 0,1n-Natriumthiosulfatlösung für 0,001 Mol Rhodan-Derivat
3a	0,0 ml
10c	19,7 ml
29c	19,4 ml
10e	17,6 ml
32	17,4 ml

Nach der Umsetzung der Verbindung 10c konnte ebenfalls aus der austitrierten Lösung die Barbitursäure 9c mit Methylenchlorid extrahiert werden. Der Mischschmelzpunkt mit 1,3-

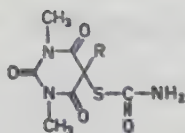
Dimethyl-5-isopropylbarbitursäure zeigte keine Depression.

Darstellung von Thiolurethanen

1,0 g des Thiocycansäureesters wurden langsam zu 10 ml eiskalter 90 proz. Schwefelsäure gegeben.

Die Lösung wurde 12 Stunden im Eisschrank aufbewahrt und dann auf Eis gegossen. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus dem jeweiligen Lösungsmittel umkristallisiert.

Substanz	Eigenschaften	Analysen %			
Summenformel	Ausbeute	ber.:			
(Mol.-Gew.)	(in % d. Th.)	gef.:			
		C	H	N	S
36	farbl. Kristalle	43,36	6,07	5,62	12,86
$C_9H_{15}NO_5S$	Äther/Ligroin	43,88	6,12	5,83	
(249,3)	37°				
	50%	MG gef. 250 (Chloroform)			
38	gelbliche Krist.	38,88	4,66	19,43	14,83
$C_7H_{10}N_3O_3S$	verd. DMSO	34,41	3,83	18,00	21,29
(216,2)	Zers. > 300°				
	35%				
39	farbl. Kristalle	62,64	5,52	10,96	8,05
$C_{20}H_{21}N_3O_3S$	Äthanol	62,24	6,14	10,94	8,05
(383,5)	Zers. > 160°				
	40%				



Substanz	Eigenschaften	Analysen %			
Summenformel	Ausbeute	ber.:			
(Mol.-Gew.)	(in % d. Th.)	gef.:			
		C	H	N	S
37a	farbl. Kristalle	39,18	4,52	17,13	13,07
R=CH ₃	aus Isopropanol	39,35	4,37	17,30	13,03
C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₄ S	Zers. > 140°C	MG gef. 235 (Aceton)			
(245,3)	62% d.Th.				
37b	farbl. Kristalle	41,69	5,05	16,21	12,37
R=C ₂ H ₅	aus Toluol	41,61	5,11	16,17	12,65
C ₉ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	Zers. > 160°C				
(287,3)	23% d.Th.				
37c	farbl. Kristalle	43,94	5,53	15,38	11,73
R=1-C ₃ H ₇	aus Benzol				
C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	Zers. > 150°C	44,18	5,60	15,73	11,81
(273,3)	47% d.Th.				
37d	farbl. Kristalle	45,98	5,96	14,64	11,16
R=C ₄ H ₉	aus Xylol				
C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	Zers. > 130°C	46,29	5,90	14,69	11,03
(287,3)	67% d.Th.				
37e	farbl. Kristalle	50,80	4,26	13,67	10,43
R=C ₆ H ₅	aus Toluol				
C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	Zers. > 150°C	51,24	4,39	13,57	10,38
(307,3)	70% d.Th.	MG gef. 311 (Aceton)			

Umsetzung von Barbiturylthiolurethanen

a) mit wässriger Natriumhydroxydlösung

2,0 g Trimethylbarbiturylthiolurethan (37a), 20 ml Äthanol und 20 ml 10 proz. Natronlauge wurden 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches fiel eine hellgelbe Substanz aus, die beim Erwärmen mit Piperidin die Lösung rot färbte; Schmp. 118° .

b) mit Ammoniak

2,0 g 1,3-Dimethyl-5-isopropylbarbiturylthiolurethan (37c) wurden in 40 ml Äthanol heiß gelöst. Die warme Lösung wurde mit Ammoniak-Gas gesättigt. Nachdem die Lösung 2 Tage stand, wurde der Niederschlag abfiltriert und aus Benzol umkristallisiert. Die Substanz schmolz bei 118° und färbte nach Erwärmen mit Piperidin die Lösung rot. Das Filtrat wurde angesäuert und eingeeengt. Es bildete sich ein farbloser Niederschlag; Schmp. 109° (Cyclohexan); Mischschmelzpunkt mit Substanz 9c : 109° .

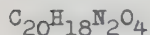
c) mit Salzsäure

1,0 g 1,3-Dimethyl-5-isopropylbarbiturylthiolurethan (37c) wurde in 20 ml 20 proz. Salzsäure 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wurde filtriert. Beim Abkühlen des Filtrats entstanden Kristalle, deren JR-Spektrum zeigte, daß es sich um die unveränderte Substanz 37c handelte.

d) mit Xanthydrol

0,3 g Trimethylbarbiturylthiolurethan (37a) und 0,3 g

Xanthydrol wurden in 3 ml Äthanol, 2 ml Eisessig und 2 ml Wasser 40 Minuten auf dem Wasserbad auf 85° erwärmt. Nach dem Abkühlen bildete sich ein Niederschlag. Schmp. 163° (farblose Kristalle aus Äthanol).

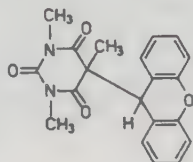


(350,4)

ber.: N = 8,00

gef.: N = 8,05

MG gef.: 347 (Aceton)



e) mit Piperidin und Formaldehyd

2,4 g Trimethylbarbiturylthiolurethan (37a), 0,9 g Piperidin und 0,8 g Formaldehydlösung wurden in 40 ml Methanol 6 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wurde der gebildete Niederschlag abfiltriert und aus Benzol umkristallisiert. Die gelblichen Kristalle schmolzen bei 118° und färbten beim Erhitzen in Piperidin die Lösung rot.

f) mit Eisessig

2 g Trimethylbarbiturylthiolurethan (37a) wurden in 50 ml Eisessig gelöst und nach Zusatz von 2 Tropfen konz. Schwefelsäure 2 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Eisessig am Vakuum-Rundlaufverdampfer abdestilliert und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Das JR-Spektrum zeigt, daß es sich um die unveränderte Substanz 37a handelt.

g) mit Polyphosphorsäure

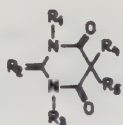
1 g Trimethylbarbiturylthiolurethan (37a) wurde in 30 ml Polyphosphorsäure 2 Stunden auf 80° erwärmt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, der gebildete Niederschlag wurde aus Isopropanol umkristallisiert und durch ein JR-Spektrum als unveränderte Substanz 37a identifiziert.

h) mit Chloroform und Säure am Wasserabscheider

1,5 g Trimethylbarbiturylthiolurethan (37a) wurden in 50 ml Chloroform und 20 mg p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider 2 Stunden erhitzt. Das Chloroform wurde am Vakuum-Rundlaufverdampfer abdestilliert und der Rückstand nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol durch ein JR-Spektrum als unveränderte Substanz 37a erkannt.

Darstellung von Xanthyl-Derivaten einiger Barbitursäuren

Die entsprechende Barbitursäure wird mit Xanthydrol im Überschuß in Eisessig erwärmt. Wenn das Reaktionsprodukt aus der erkalteten Lösung nicht ausfällt, dann wird zur Lösung Wasser hinzugegeben. Der entstandene Niederschlag wurde aus dem jeweils angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.



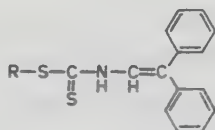
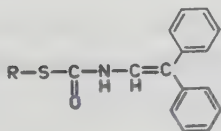
Substanz	Eigenschaften	Analysen %		
Summenformel		ber.:		
(Mol.-Gew.)		gef.:	C	H N
$R_1=CH_3; R_2=O$	farbl. Kristalle	69,83	5,88	7,40
$R_3=Xanth.; R_4=C_2H_5$	Benzol/Alkohol	70,34	5,68	7,37
$R_5=C_2H_5$	147°	MG gef.	368	(Aceton)
$C_{22}H_{22}O_4N_2$				
(378,4)				
$R_1=CH_3; R_2=O$	farbl. Kristalle	67,85	4,80	8,33
$R_3=CH_3; R_4=Xanth.$	Äthanol	68,49	4,50	8,25
$R_5=H$	174°	MG gef.	303	(Aceton)
$C_{19}H_{16}N_2O_4$				
(336,4)				

Substanz	Eigenschaften	Analysen %		
Summenformel		ber.:		
(Mol.-Gew.)		gef.: C	H	N
$R_1=CH_3; R_2=O$	farbl. Kristalle	69,22	5,53	7,69
$R_3=CH_3; R_4=Xanth.$	verd. Äthanol	68,41	5,81	7,82
$R_5=C_2H_5$	134°	MG gef.: 328 (Aceton)		
$C_{21}H_{20}N_2O_4$				
(364,4)				
$R_1=C_6H_5; R_2=O$	farbl. Kristalle	75,90	5,34	5,71
$R_3=C_6H_5; R_4=C_2H_5$	Äthanol	76,27	4,65	5,75
$R_5=Xanth.$	223°	MG gef.: 490 (Aceton)		
$C_{31}H_{26}N_2O_4$				
(490,6)				
$R_1=Xanth.; R_2=O$	farbl. Kristalle	74,98	5,18	5,14
$R_3=Xanth.; R_4=C_2H_5$	Äthanol	75,29	5,18	5,19
$R_5=C_2H_5$	247°	MG gef.: 483 (Chloroform)		
$C_{34}H_{28}N_2O_5$				
(544,6)				
40				
$R_1=CH_3; R_2=O$	farbl. Kristalle	68,56	5,18	8,00
$R_3=CH_3; R_4=CH_3$	Äthanol			7,82
$R_5=Xanth.$	163°	MG gef.: 348 (Aceton)		
$C_{20}H_{18}N_2O_4$				
(350,4)				

Substanz	Eigenschaften	Analysen %			
Summenformel		ber.:			
(Mol.-Ges.)		gef.:	C	H	N S
$R_1=C_2H_5; R_2=S$	gelbe Kristalle		67,62	5,92	6,86 7,85
$R_3=C_2H_5; R_4=C_2H_5$	Äthanol		67,03	5,75	6,95 8,62
$R_5=Xanth.$	143°	MG gef.:	405 (Aceton)		
$C_{23}H_{24}N_2O_3S$					
(408,5)					

Umsetzung von Diphenylacetaldehyd mit Thiourethanen

Zu je 0,03 Mol des Thiocarbamidsäureesters und des Diphenylacetaldehyds wurden 80 bis 100 ml des angegebenen Schleppmittels und 20 mg p-Toluolsulfonsäure oder 2 Tropfen konz. Schwefelsäure gegeben. Dann wurde dieses Reaktionsgemisch solange am Wasserabscheider erhitzt, bis sich kein Wasser mehr abschied. Das Schleppmittel wurde dann im Vakuum-Rundlaufverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde durch Umkristallisation aus dem angegebenen Lösungsmittel gereinigt.

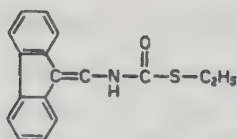


Substanz	Schleppmittel	Analysen %			
Summenformel	Eigenschaften	ber.:			
(Mol.-Gew.)	Ausbeute	gef.:			
	(in % d. Th.)	C	H	N	S
42	Benzol	73,27	6,80	4,49	10,30
$C_{19}H_{21}NOS$	farbl. Kristalle	73,22	6,80	4,21	9,99
(311,5)	Äthanol				
	81°	MG gef.: 307 (Aceton)			
	70%				
43a	Toluol	72,05	6,05	4,94	11,31
$C_{17}H_{17}NOS$	farbl. Kristalle	72,42	6,40	4,55	11,45
(283,4)	Äthanol				
	73°				
	65%				
43b	Toluol	76,10	5,17	4,23	9,67
$C_{21}H_{17}NOS$	farbl. Kristalle	76,69	5,28	3,98	9,22
(331,4)	Äthanol				
	96°	MG gef.: 327 (Aceton)			
	55%				
44	Xylol	64,61	5,98	3,28	7,50
$C_{23}H_{25}NO_5S$	farbl. Kristalle	64,36	5,72	3,20	7,51
(427,5)	Äthanol				
	113°	MG gef.: 416 (Aceton)			
	60%				
45	Xylol	62,40	5,00	9,92	7,57
$C_{22}H_{21}N_3O_4S$	farbl. Kristalle	62,39	5,05	10,24	7,13
(423,5)	Xylol				
	Zers. > 180°	MG gef.: 401 (Aceton)			
	75%				

Substanz	Schleppmittel	Analysen %			
Summenformel	Eigenschaften	ber.:			
(Mol.-Gew.)	Ausbeute	gef.:			
	(in % d. Th.)	C	H	N	S
46	Xylol	72,70	5,56	7,48	5,71
$C_{34}H_{31}N_3O_3S$	farbl. Kristalle	72,33	5,60	7,16	5,82
(561,7)	Äthanol				
	Zers. > 130°				
	80%				
48a	Toluol	68,18	5,72	4,68	21,42
$C_{17}H_{17}NS_2$	gelbe Kristalle	68,24	5,66	4,70	21,26
(299,5)	Äthanol	MG gef.: 296 (Aceton)			
	Fp 77°; 60%				
48b	Xylol	73,09	5,30	3,87	17,74
$C_{22}H_{19}NS_2$	gelbe Kristalle	73,23	5,47	3,81	17,42
(361,5)	Äthanol	MG gef.: 350 (Chloroform)			
	120°				
	65%				

Umsetzung von 9-Formylfluoren mit Äthylthiolurethan

Je 0,05 Mol 9-Formylfluoren und Äthylthiolurethan wurden in 100 ml Toluol nach Zusatz von 20 mg p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider erhitzt, bis kein Wasser mehr gebildet wurde. Dann wurde das Toluol am Vakuum-Rundlaufverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert.



47

$C_{17}H_{15}NOS$ (281,4)

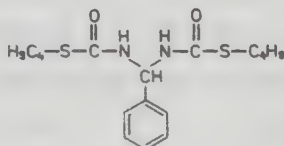
gelbe Kristalle aus Äthanol

Schmp. 99° ; Ausbeute: 60% d. Th.

ber.: C = 72,57 H = 5,37 N = 4,97 S = 11,40

gef.: C = 71,65 H = 5,48 N = 4,70 S = 11,15

Darstellung der Aminalen aus Butylthiolurethan und Benzaldehyd (41)



Je 0,05 Mol Benzaldehyd und Butylthiolurethan wurden in 100 ml Toluol mit 1 Tropfen konz. Schwefelsäure am Wasserabscheider erhitzt. Nachdem kein Wasser mehr gebildet wurde, wurde das Schleppmittel am Vakuum-Rundlaufverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle Schmp. 122° .

$C_{17}H_{26}N_2O_2S_2$ (354,5)

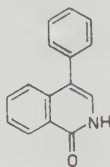
Ausbeute: 75% d. Th. (bezogen auf Butylthiolurethan)

ber.: C = 57,59 H = 7,39 N = 7,92 S = 18,09

gef.: C = 57,90 H = 7,45 N = 8,06 S = 18,05

MG gef.: 353 (Aceton)

Darstellung von 4-Phenyl-isocarbostyryl (49)



2,0 g 1,1-Diphenyl-2-thiolcarbamidsäurebutylesteräthen (42) wurden in 10 ml Diphenyläther 40 Minuten lang erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsprodukt mit Petroläther ausgefällt und aus Dimethylformamid umkristallisiert. $C_{15}H_{11}NO$ (221,2); farblose Kristalle, Fp. 238°.

Lebenslauf

Am 13.12.1938 wurde ich als Sohn des Fleischermeisters Gerhard Gauglitz und seiner Ehefrau Gertrud, geborene Seeger, in Berlin-Wilhelmsruh geboren.

Dort besuchte ich von 1945 bis 1953 die Grundschule.

Anschließend besuchte ich ein Jahr die Friedrich-List-Oberschule in Berlin-Niederschönhausen und dann bis zur Reifeprüfung im März 1959 die Bertha-von-Suttner-Schule in Berlin-Reinickendorf.

Im April 1959 trat ich für zwei Jahre als Praktikant in die Galenus-Apotheke in Berlin-Halensee ein. 1961 bestand ich die pharmazeutische Vorprüfung in Berlin und studierte anschließend bis zur pharmazeutischen Staatsprüfung im Oktober 1964 in Tübingen Pharmazie. Im Dezember 1964 begann ich am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität in Berlin unter Anleitung von Herrn Prof.Dr.F.Eiden die vorliegende Dissertation.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Auterhoff, Bader, Bergner, Bünning, Eiden, Graf, Hänsel, Hückel, Hummel, Krüger, Mägdefrau, E. Müller, Rüdorff und B. Schmidt.

